

Aus der Klinik für Strahlendiagnostik  
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. K. J. Klose  
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

In Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,  
Standort Marburg

Analyse der statischen und dynamischen MRT  
zur Optimierung der diagnostischen  
Leistungsfähigkeit bei Muskeldystrophie vom  
Typ Duchenne

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

Dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
vorgelegt von  
**Tatjana Schmidt**  
aus Heilbronn am Neckar  
Marburg, 2009

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
am 28. Oktober 2009

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. M. Rothmund  
Referent: Prof. Dr. Dr. J. T. Heverhagen  
Korreferent: PD Dr. S. Knake

GEWIDMET MEINEN ELTERN

---

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG.....</b>	<b>3</b>
1.1	<b>Muskeldystrophie vom Typ Duchenne (DMD).....</b>	<b>3</b>
1.1.1	Definition und Ätiologie .....	3
1.1.2	Das Dystrophin.....	4
1.1.3	Klinische Symptomatik.....	6
1.1.4	Diagnostik.....	8
1.1.5	Bildgebung .....	9
1.1.6	Therapie.....	10
1.2	<b>Die Magnetresonanztomographie.....</b>	<b>12</b>
1.2.1	Allgemeine Einführung.....	12
1.2.2	Dynamisches MRT (DCE-MRT).....	14
1.3	<b>Fragestellungen und Zielsetzung.....</b>	<b>15</b>
<b>2</b>	<b>PATIENTEN UND METHODEN.....</b>	<b>16</b>
2.1	<b>Patientenkollektiv .....</b>	<b>16</b>
2.2	<b>Untersuchungstechnik .....</b>	<b>18</b>
2.3	<b>Studiendesign .....</b>	<b>19</b>
2.4	<b>Muskeln/Muskelgruppen.....</b>	<b>20</b>
2.5	<b>Mipav .....</b>	<b>21</b>
2.5.1	Programmbeschreibung .....	21
2.5.2	Bildbearbeitung .....	21
2.5.3	Prozentuale Fettbestimmung.....	23
2.6	<b>Dynalab.....</b>	<b>24</b>
2.6.1	Programmbeschreibung .....	24
2.7	<b>Bildbearbeitung .....</b>	<b>25</b>
2.7.1	Signalintensitäts-Zeitkurven (SI-Kurven) .....	26
2.7.2	Funktionsparameter.....	27
2.8	<b>Statistische Auswertung.....</b>	<b>28</b>
2.8.1	Statische MRT und Fettbestimmung .....	28
2.8.2	Dynamische MRT und Parameterbestimmung .....	28
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>29</b>
3.1	<b>Beurteilungen der prozentualen Fettbestimmung.....</b>	<b>29</b>
3.1.1	Vergleich der linken und rechten Extremität.....	29

---

TT	
3.1.2	Vergleich der Bildgewichtungen T1 und T2 ..... 37
3.1.3	Gegenüberstellung des Fettanteils und des Patientenalters..... 42
<b>3.2</b>	<b>Beurteilung der SI-Kurven anhand der Funktionsparameter ..... 48</b>
3.2.1	peakEnhancement..... 48
3.2.2	Initial pE ..... 51
3.2.3	Integral..... 54
3.2.4	MITR ..... 57
<b>4</b>	<b>DISKUSSION..... 61</b>
4.1	Einleitung ..... 61
4.2	Statische MRT und prozentuale Fettbestimmung ..... 62
4.3	Dynamische MRT und Funktionsparameter ..... 67
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG/SUMMARY..... 72</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS..... 76</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Muskeldystrophie vom Typ Duchenne (DMD)

### 1.1.1 Definition und Ätiologie

Die Muskeldystrophie vom Typ Duchenne (DMD) ist eine X-chromosomal rezessiv vererbte Erkrankung, bei der es zur progressiven Destruktion von Muskelgewebe mit anschließendem Ersatz durch Fett und Bindegewebe kommt (Pichiecchio, Uggetti et al. 2002). Der Name geht auf seinen Entdecker Guillaume-Benjamin Duchenne zurück, der 1868 erstmalig typische Symptome eines siebenjährigen Kindes dokumentierte, welches unter progressiver Muskelschwäche und „stumpfen Intellekt“ litt (Marini, Lorusso et al. 2007).

Erst seit 1986 ist bekannt, dass Mutationen des für die Membranstabilität notwendigen Dystrophingens am kurzen Arm des X-Chromosoms (Xp21.2) für DMD verantwortlich sind (Freund, Scola et al. 2007). Am häufigsten kommen Deletionen (60%), Duplikationen (6%) und Punktmutationen oder Translokationen (30%) in Betracht (Ren, Zhou et al. 2007). Wird dabei das Leseraster verschoben („out of frame“-Mutation), bilden sich eine Reihe falscher Aminosäuren und das Dystrophin kann seine Aufgaben nicht mehr erfüllen. Es entwickelt sich die maligne Form der Muskeldystrophie vom Typ Duchenne, deren Folgen unter anderem rasche Ermüdbarkeit, motorische Entwicklungsverzögerung, progressive Muskelschwäche und schließlich der frühe Tod durch respiratorisches oder kardiales Muskelversagen darstellen (Thibaud, Monnet et al. 2007).

Die Inzidenz der DMD liegt bei 1/3500 aller männlichen Geburten (Radley H.G. et al 2006). Bezogen auf die Gesamtbevölkerung entspricht dies einer Prävalenzrate von etwa 3/100000. Sie stellt damit nicht nur die schwerwiegendste, sondern auch die häufigste Form aller Muskeldystrophien dar (Mercuri, Pichiecchio et al. 2007).

Neben DMD sind noch eine Reihe anderer Muskeldystrophien mit verschiedenen Vererbungsmodi bekannt. Die Becker-Muskeldystrophie (BMD) stellt ebenfalls eine X-

chromosomal vererbte Dystrophinopathie dar, sie tritt jedoch etwa 5-mal seltener auf. Hierbei kann das Dystrophin zumindest teilweise noch seine Aufgaben erfüllen, denn das Leseraster bleibt erhalten („In-frame“-Mutation). Lediglich die Länge beziehungsweise die Konzentration sind verändert. Die Inzidenz liegt bei etwa 1/20000 (Mortier W 1994).

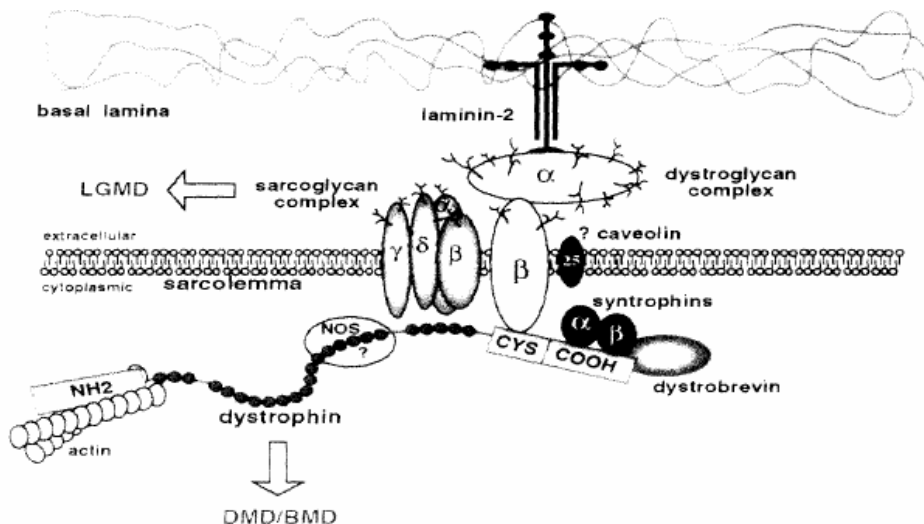
Sie wird als benigne Form der Muskeldystrophie bezeichnet, da sie langsamer verläuft und eine wesentlich bessere Prognose hat.

### **1.1.2 Das Dystrophin**

#### **Aufbau und Lage**

Mit einer Sequenz von über zwei Millionen Basenpaaren ist das Dystrophin eines der Längsten der bisher bekannten menschlichen Gene (Muscarella, Piemontese et al. 2007). Allerdings bestimmen nur etwa 0,5 % der Basen der 79 Exons die Sequenz der 3685 Aminosäuren des „normalen“ Dystrophinproteins der Skelettmuskeln. Wegen der großen Zahl an Promotern im Gen (sieben oder möglicherweise acht) und der Möglichkeit des unterschiedlich gesteuerten Spleißprozesses, gibt es noch eine Reihe kürzerer Dystrophinproteine. Beispielsweise ist das Dystrophinprotein des Gehirns nur etwa 32 % so lang wie das Dystrophin der Skelettmuskeln. Auch in der glatten Muskulatur und der Herzmuskulatur wurde Dystrophin in kürzerer Form nachgewiesen.

Lokalisiert ist das Dystrophinprotein auf der Innenseite der Muskelzellmembran, dem Sarkolemm, wo es als spezifisches Bindeglied zwischen dem Zytoskelett und Strukturen der Außenseite des Sarkolemms fungiert (Worton 1995). Eines der beiden Enden des Dystrophins, der C-Terminus (Cys-COOH-Terminus), ist durch Glykoproteine, so genannte Sarkoglykane, an der Zellmembran verankert. An die Sarkoglykane bindet auf der Außenseite des Sarkolemms das Protein Laminin-2, welches wiederum mit der Basallamina verbunden ist. Dieser Gesamtkomplex wird als Dystrophin-Glykoprotein-Komplex bezeichnet (siehe Abbildung I). Er dient der Befestigung des für die Kontraktion verantwortlichen Aktin-Myosin-Systems, das wiederum mit dem N-Terminus des Dystrophins verbunden ist, am Sarkolemm.



**Abbildung 1:** Schematisches Modell des Dystrophin-Glykoprotein-Komplex

Die exakten Funktionen der einzelnen Komponenten des komplexen Systems konnten bislang noch nicht vollständig geklärt werden. Fehlt jedoch ein Bestandteil, entstehen Muskelerkrankungen. Wie ein Dystrophinmangel die Muskeldystrophien vom Typ Duchenne und Becker bedingt, führt ein Fehlen der Sarkoglykane beispielsweise zur Gliedergürteldystrophie oder ein Mangel an Laminin-2 zur kongenitalen Muskeldystrophie (Panteliadis, Karatza et al. 2005)

### Funktion

Das Muskeleiweiß Dystrophin ist für die mechanische Stabilität der Muskelzellen zuständig. Bei der Kontraktion der Muskelzelle kann es seine Länge verändern und auf schonende Weise mechanische Energie auf die Muskelzellmembran übertragen ohne sie zu überdehnen. Neben dieser dämpfenden Funktion erfüllt es noch weitere wichtige Aufgaben. Es organisiert beispielsweise die komplizierte Struktur des Dystrophin-Glykoprotein-Komplex. Außerdem sorgt es für die korrekte Kalzium-Konzentration in den Zellen und reguliert das Muskelwachstum. Wenn die schützende und organisierende Wirkung des Dystrophins ausfällt, zerreißt die Muskelkontraktion mit der Zeit die Zellmembranen und es kann Kalzium in die Muskelfasern eindringen (Deconinck and Dan 2007). Dieses sorgt für die Kalzium-Überladung der Mitochondrien, was zu verminderter ATP-Synthese führt. Das Kalzium aktiviert außerdem Phospholipasen und Proteasen wie das Calpain, welche die Muskelproteine zerstören und zum Absterben der Zellen führen. Dadurch werden die Membrandefekte vergrößert und es kommt zu Entzündungen und durch Aktivierung von Fibroblasten zu



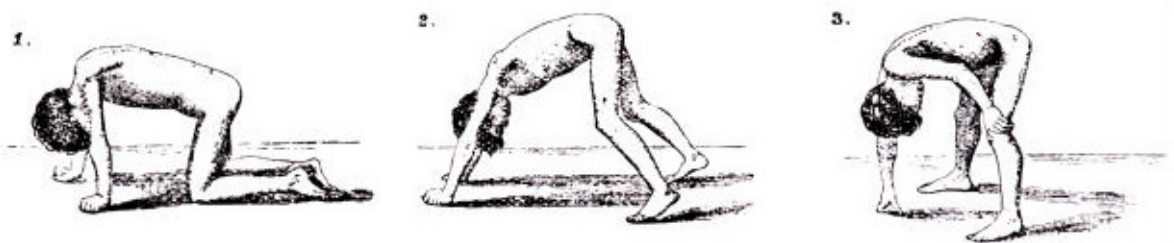
Fibrose. Die Zerfallsprodukte locken schließlich Makrophagen an, die geschädigten Muskeln werden abgebaut und durch Fett- und Bindegewebe ersetzt (Thibaud, Monnet et al. 2007).

Legt man diesen Mechanismus zugrunde, wird verständlich, dass stärker belastete Muskelfasern rascher dystroph werden. Typ II-Muskelfasern, die für schnelle, kraftvolle Kontraktionen verantwortlich sind, werden daher zuerst abgebaut [Mortier W 1994]. Kleinere Muskelfasern, die wenig mechanischem Stress ausgesetzt sind, wie zum Beispiel die der äußeren Augenmuskeln, bleiben dagegen weitgehend ausgespart (Engel, Yamamoto, Fischbeck et al. 1994).

### 1.1.3 Klinische Symptomatik

Erste Erkrankungszeichen treten ab einem Alter von etwa 3 Jahren auf (Lenk, Fischer et al. 2004).

Nach meist völlig normaler Entwicklung fallen die Kinder zunächst durch eine Muskelschwäche im Bereich des Beckengürtels und der Oberschenkel auf. Sie fallen häufiger hin als gesunde Kinder und haben Schwierigkeiten beim Treppensteigen oder beim Aufrichten, wobei man das Aufrichten aus Bauchlage als „Göwers-Manöver“ bezeichnet (siehe Abbildung II).

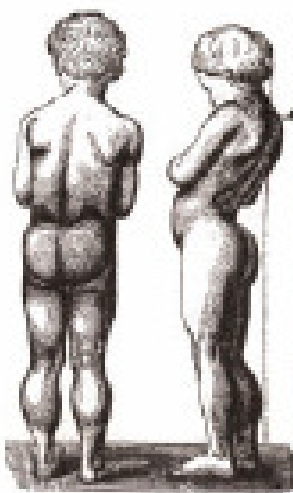


**Abbildung 2:** „Göwers-Manöver“: Aufstehen über Drehung in Bauchlage unter langsamen Hochschieben der Hände an den Beinen entlang zu den Oberschenkeln.

Ein weiteres klinisches Zeichen ist die durch Fetteinlagerung entstehende Pseudohypertrophie der Muskeln, im Besonderen der Waden, die als „Gnomenwaden“ bezeichnet werden.

Daneben zeigen sich häufig ein zunehmend watschelnder Gang sowie eine Lendenlordose, was auf einer Schwäche der Hüftmuskeln beruht. Wenig später bildet sich die Muskelschwäche auch im Oberarm- und Schulterbereich aus mit dem typischen Abstehen der Schulterblätter beim Anheben der Arme, den so genannten scapulae alatae

(Pradhan 2007). Die Muskelschwächen entwickeln sich weitestgehend symmetrisch. Sie betreffen zunächst meist selektiv die proximale Extremitätenmuskulatur vor der Distalen sowie die Untere vor der Oberen. Im Krankheitsverlauf kommt es zu einem raschen Fortschreiten und einem durchschnittlichen Verlust an Muskelmasse von etwa 4 % pro Jahr (Hosking, Bhat et al. 1976). Die Gehfähigkeit verliert sich meist zwischen dem 8. und 15. Lebensjahr und etwa 95 % der Kinder sind bereits mit dem 12. Lebensjahr auf einen Rollstuhl angewiesen. Die Entwicklung von Kontrakturen sowie einer Skoliose, die letztendlich zu Sitzunfähigkeit und Bettlägerigkeit führen, stellen weitere vorrangige Probleme der Patienten dar. Es wird darüber hinaus eine frühzeitige Osteoporose beobachtet, die mit vermehrter Frakturneigung einhergeht. Schädigungen des Herzmuskels können schließlich Kardiomyopathien verursachen und die Schwäche der glatten Muskeln hat gastrointestinale Hypomotilität und Pseudoobstruktionen zur Folge. Mit zunehmendem Alter rücken die Schwäche der Atemmuskulatur und die daraus resultierende Abnahme der Vitalkapazität mit konsekutiver Ateminsuffizienz in den Vordergrund. Die jungen Patienten sterben schließlich an kardialem oder respiratorischem Versagen meist vor dem 25. Lebensjahr [Mortier W 1994, (Nishiyama, Takeshima et al. 2007). Unter geistigen Problemen leidet etwa ein Drittel der DMD-Patienten in milder Schwereform aufgrund Mutationen des Dystrophin-Gens des Gehirns. Starke mentale Beeinträchtigungen sind äußerst selten, wurden aber einige Male bei komplettem Überspringen des Exons 66 festgestellt (Wibawa, Takeshima et al. 2000).



**Abbildung 3:** Originalzeichnung von Duchenne  
(\* 1806 in Boulogne, † 1875 in Paris)

### 1.1.4 Diagnostik

Nach der Entdeckung der Erkrankung durch Duchenne wurde im 19. Jahrhundert die Diagnose vor allem aufgrund klinischer Zeichen und normaler elektrischer Erregbarkeit als Abgrenzung gegenüber neuralen und spinalen Erkrankungen gestellt.

Heute spielen zusätzlich die Erhöhung der Serumenzyme, die Elektromyographie (EMG) und die charakteristischen morphologischen Befunde der Muskelbiopsie eine wichtige Rolle. Hinweise auf eine X-chromosomal rezessive Vererbung können seit den 70er Jahren weiteren Aufschluss geben (Engel, Yamamoto, Fischbeck et al. 1994).

In der Analyse des Serums stellt sich eine erhöhte Kreatinkinase dar (Kominiek-Zalewska, Czyzewski et al. 1982), die mit über 1000 U/l weit über der Norm (70 bis 80 U/l bei Männern) liegt. Es handelt sich um ein Enzym, das in der Muskulatur zur Energiegewinnung produziert wird und bei Muskelzerstörung ins Blut übergeht. Andere Enzyme wie Pyruvatkinase, Aldolase, GOT, GPT und LDH sind ebenfalls häufig erhöht. In der EMG fallen eine Amplitudenverminderung der Aktionspotentile und des Interferenzbildes, eine Verkürzung der Potentialdauer, vermehrte Polyphasien und eine erhöhte Spontanaktivität fallen auf (Frascarelli, Rocchi et al. 1988). Die Muskelbiopsie ergibt zusätzlich typische Befunde wie starke Kaliberschwankungen der Faserdurchmesser, hyperreaktive Fasern (Boxler and Jerusalem 1978) mit positiver Kalzium-Reaktion, Nekrosen und phagozytierende Zellen, regenerative Veränderungen und Kernveränderungen, endomysiale Fibrose und intrafaszikuläre Fetteinlagerungen. Hinweise auf eine X-chromosomal rezessive Vererbung können seit den 70er Jahren weiteren Aufschluss geben (Engel, Yamamoto, Fischbeck et al. 1994).

Diese Veränderungen sind im Gesamtbild zwar eindeutig, aber nicht beweisend.

Einen Durchbruch stellte die Entdeckung des Dystrophin-Gens 1986 dar. Deletionen und Duplikationen in diesem Gen können seitdem unter Umgehung der Biopsie molekulargenetisch nachgewiesen werden. Damit gelang die Diagnosesicherung in einer japanischen Studie mit 45 Patienten in 63 % der Fälle (Sugino, Fujishita et al. 1989). Einige Punktmutationen können darüber hinaus durch mRNA-Analyse aufgedeckt werden (Ikezawa, Minami et al. 1998). Zusätzlich kann der Dystrophinmangel immunzytochemisch und mit der Western-Blot-Methode nachgewiesen werden (Voit, Stuetgen et al. 1991).

### **1.1.5 Bildgebung**

Bereits Anfang der 80-iger berichteten Heckmatt et al über die Bedeutung der Sonographie zur Diagnosesicherung der Muskelerkrankungen, die bei DMD typische Veränderungen wie verstärkte Echogenität in den einzelnen Muskeln und eine für die Denervationsatrophie charakteristische erhöhte Differenz zwischen subkutanem Gewebe und Muskelbauch aufzeigt. Durch das Aufspüren relativ gut erhaltener Muskeln wurden gezielte Biopsien ermöglicht. Obendrein wurde entdeckt, dass bei Patienten mit genetischen Muskelerkrankungen nicht alle Muskeln gleich stark betroffen waren. Aufgrund dieser positiven Aspekte wurde der Ultraschall in der Folge in vielen Studien genutzt und erwies sich als wertvolles und kostengünstiges Hilfsmittel. Nachteile sind jedoch die Operator-Abhängigkeit und die Schwierigkeit tiefere Muskelveränderungen zu beurteilen.

Ebenfalls weitläufig wurde das CT genutzt um selektive Muskelveränderungen aufzuspüren. Der Beginn der Muskel-MRTs ersetzte jedoch allmählich das CT und gilt heute als Methode der Wahl zur bildgebenden Diagnostik bei Muskeldystrophien. Der hauptsächliche Vorteil besteht darin, dass es sich um ein nicht invasives Verfahren ohne Strahlenbelastung handelt. Aus diesem Grund kann es beliebig oft wiederholt werden.

Im Vergleich zur Sonographie ist die MRT Operator-unabhängig und ermöglicht die Untersuchung aller Muskelschichten. Zusätzlich erlaubt es eine hohe Sensitivität gegenüber Fetteinlagerungen, so dass man sowohl Ganzkörperfett als auch intramuskuläre Fettanteile akkurater als durch übliche anthropometrische Messungen ableiten kann (Gong, Phoenix et al. 2000). Studien konnten zeigen, dass im Tierversuch erfolgreiche Therapien, die bislang zur Therapieeinschätzung auf invasive Techniken angewiesen waren, gleichermaßen mit MRT-Aufnahmen erfolgreich evaluiert werden können (Walter, Cordier et al. 2005).

Aufgrund ihrer vielseitigen Anwendung und Nichtinvasivität bei gleichzeitig präziser Detektion von Pathologien gilt die MRT heute bei Muskelerkrankungen als Methode der Wahl. Schon 1993 sah Gin-Chung Liu die MRT in der Lage das Krankheitsfortschreiten der DMD zu erkennen, während klinische Symptome noch fehlten (Liu, Jong et al. 1993).

### 1.1.6 Therapie

Trotz intensiver Forschung ist eine kurative Therapie der DMD bis heute unbekannt (Radley, De Luca et al. 2007). Besonders seit der Aufklärung der molekulargenetischen Ursache und dem partiellen Verständnis des Pathomechanismus von DMD wurden jedoch eine Reihe sinnvoll erscheinender Therapieoptionen getestet. So werden als zukünftige Behandlungsoption auch Wege der Gentherapie erforscht. Symptomatische Behandlung wie Physio- und Ergotherapie, Hilfsmittelversorgung, Atemübungen, Psychotherapie und regelmäßige kardiologische und pulmonologische Untersuchungen tragen allerdings zur Verbesserung der Lebensqualität nach wie vor den größten Stellenwert.

In Kürze soll über pharmakologische und molekulare Behandlungsoptionen berichtet werden:

Kortikosteroide sind in der Lage die Entzündungsvorgänge zu unterdrücken und dadurch Muskelkraft und Muskelmasse zu erhöhen [Hussein M et al 2006]. Sowohl Prednisolon als auch Deflazacort können bei manchen Kindern das Voranschreiten des Muskelschwundes und den Verlust der Gehfähigkeit verzögern. Begleitet ist der Erfolg jedoch meist mit unangenehmen Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme, Flüssigkeitsretention, Osteoporose, Wachstumsverzögerung und Hypertension (Radley, De Luca et al. 2007).

Eine andere mögliche pharmakologische Behandlungsoption ist die Hochregulierung von Utrophin, einem Protein der Muskelzellmembran, das dem Dystrophin zu 80 % homolog ist und eine ähnliche Funktion hat. Es liegt beim Menschen auf Chromosom 6 und ist etwa 7 % kürzer als das Dystrophin. Als aktivierende Substanz kann das L-Arginin dienen, welches die Stickstoffsynthese anregt. Die Stickstoffsynthese ist mit dem Syntrophin verbunden, einem weiteren Protein des Dystrophin-Glykoprotein-Komplexes, was die Korrelation erklären kann. In Mäuseversuchen konnte die Gabe von L-Arginin eine 35 %-ige Reduktion der Muskelnekrosen, einen 57 %-igen Anstieg der Kreatinkinase und einen 2-3-fachen Utrophin-Anstieg verursachen (Voisin, Sebrie et al. 2005). Auch andere Medikamente, die den Stickstoffgehalt erhöhen, wie Molsidomin, Agrin (Gramolini, Burton et al. 1998) und Kortikosteroide (Courdier-Fruh, Barman et al. 2003), wurden in vitro getestet. Interleukin 6 (Fujimori, Itoh et al. 2002),

Calcineurin und Heregulin wurden erfolgreich in vivo getestet (Voisin, Sebré et al. 2005).

Darüber hinaus wird die Hemmung beziehungsweise das Herunterregulieren von Myostatin diskutiert, einem Protein, das in den Muskeln zur Deaktivierung von Enzymen gebildet wird, die für die Biosynthese von Muskelproteinen notwendig sind. Auch hier zeigten sich durch vermehrte Muskelmasse und weniger Fibrose und Narbengewebe Erfolge (Bogdanovich, Krag et al. 2002). Die Aktivität von Myostatin ist allerdings auf die Skelettmuskeln beschränkt, weswegen die Blockade keine Wirkung auf andere Gewebe wie beispielsweise das Herz hat.

Einen genetischen Versuch stellt die Idee dar, große Mengen von Dystrophingenen in die Kerne der Muskelzellen zu übertragen, welche zur Dystrophinbiosynthese verwendet werden können. Dies haben Forscher mit Hilfe modifizierter Viren, beispielsweise dem Adeno-assoziierten-Virus (AAV), ermöglicht (Cho, Ebihara et al. 2000). Leider ist dieser nicht genügend groß, um die komplette cDNA zu transportieren. Lediglich ein Drittel passen in ihn hinein. Diese Therapieoption kann daher bislang keine Heilung vollbringen, sondern lediglich die DMD in die langsamer voranschreitende BMD abändern.

Der andere erfolgversprechende genetische Versuch ist das Exon-Skipping (Wibawa, Takeshima et al. 2000; Aartsma-Rus, Bremmer-Bout et al. 2002). Hierbei wird der Spleißvorgang der vor-mRNA zur mRNA gezielt geändert, so dass gestörte „out-of-frame“-Informationen wieder lesbar, „in-frame“, werden. Ermöglicht wird dies durch Antisense-Oligonukleotide, kurze RNA-Strukturen von 20-30 Nukleotiden. Deren Sequenz ist so konstruiert, dass sie sich an die komplementäre Struktur einer Spleißstelle innerhalb des zu überspringenden Exons anlagern. Die angepeilten Exons sind dann nicht mehr in der RNA enthalten. Da diese mRNA kürzer ist als die normale, ist auch das neu entstandene Protein kürzer. Es kommt ebenfalls zu einer Abschwächung des Krankheitsbilds, einer Umwandlung der DMD in die milder verlaufende BMD.

An der Stammzelltransplantation wird gegenwärtig ebenfalls geforscht, wobei sich Mesangioblasten sowohl in Versuchen mit Mäusen als auch in Versuchen mit Golden Retriever-Hunden als vielversprechend zeigen (Davies and Grounds 2006).

## 1.2 Die Magnetresonanztomographie

### 1.2.1 Allgemeine Einführung

Die Magnetresonanztomographie (MRT) kann wie die Computertomographie (CT) Schnittbilder in beliebiger Orientierung des menschlichen Körpers darstellen. Die Besonderheit besteht jedoch darin, dass keine Röntgenstrahlung verwendet wird und so kein gesundheitliches Risiko von ihr ausgeht.

Die Grundlage für die magnetische Resonanz wurde vor etwa 60 Jahren, 1946, geschaffen. Bloch (Bloch 1946) und Purcell (Purcell et al. 1946) machten damals unabhängig voneinander die ersten experimentellen Beobachtungen über die kernmagnetische Resonanz als spektroskopisches Verfahren. Sie bezeichneten sie als NMR (Nuclear Magnetic Resonance) und bekamen 1952 für ihre Beobachtungen den Nobelpreis für Physik. 1973 bewies schließlich Lauterbur, dass das Kernresonanzsignal zur Erzeugung von Schnittbildern genutzt werden kann, indem er zeigte wie Kernresonanzsignale orts aufgelöst gemessen und weiterverarbeitet werden können (Lauterbur 1973). Ein erster MR-Tomograph zur Bilderzeugung des menschlichen Körpers wurde 1977 nach vorhergegangenen Tierversuchen von Damadian eingesetzt (Damadian, Goldsmith et al. 1977). Diese Untersuchungen waren aufgrund der hohen Rekonstruktionszeit noch sehr zeitintensiv. Bald darauf erfolgte die Weiterentwicklung durch Mansfield (Nottingham University, England), der die Ausnutzung des Gradienten entdeckte, was die Akquisitionszeit deutlich verkürzte. Praktisch und technisch wurde dies aber erst etwa 10 Jahre später genutzt, was schließlich den Beginn des rasanten Aufschwungs der MRT bedeutete, den sie seit den 80er Jahren erlebt.

Lauterbur und Mansfield erhielten für ihre wichtigen Entdeckungen in der Magnetresonanztomographie 2003 den Nobelpreis für Medizin.



**Abbildung 4:** Seit 1981 wird die Magnetresonanztomographie (auch Kernspintomographie genannt) in Kliniken zur bildgebenden Diagnostik angewandt. Aufgrund des hohen Weichteilkontrastes und der fehlenden Strahlenexposition ist sie für viele Untersuchungen die Methode der Wahl.

## Grundlage des MRT

Die Grundlage des MRT ist durch die Tatsache gewährleistet, dass Wasserstoffatome (Protonen) eine Eigendrehung (Spin) besitzen und über ein magnetisches Moment verfügen, welches in einer Substanz ohne äußere Einwirkung zunächst statistisch verteilt ist. Durch Anlegen eines äußeren Magnetfeldes werden die Protonen ausgerichtet und führen eine rotierende Bewegung mit einer Sequenz aus, die proportional zur Stärke des äußeren Magnetfeldes ist. Dieser Gleichgewichtszustand wird als Längsmagnetisierung bezeichnet. Er wird gestört, wenn von außen elektromagnetische Wellen in Form eines Hochfrequenzpulses eingestrahlt werden. Der gerichtete Gleichgewichtszustand wird dann unterbrochen und der Zustand der Quermagnetisierung erreicht.

Nach Abschalten dieses Hochfrequenzpulses kehren die Protonen wieder in die vom äußeren Magnetfeld vorgegebene Längsmagnetisierung zurück, wobei elektromagnetische Wellen ausgesendet werden. Diese Energie, die zuvor durch den eingestrahlteten Hochfrequenzimpuls aufgenommen wurde, kann dann mit Detektorspulen als Signalintensität aufgefangen und durch geschickte Spulenanordnung in ein dreidimensionales Bild umgewandelt werden.

Die messbare Signalintensität erfährt durch zwei Wechselwirkungen eine rasche Abminderung: erstens durch den Energieaustausch der Protonen mit ihrer Umgebung (Spin-Gitter-Wechselwirkung) und zweitens durch den Energieaustausch mit anderen Protonen (Spin-Spin-Wechselwirkung). Die Spin-Gitter-Wechselwirkung beschreibt als longitudinale Relaxationszeit  $T_1$  die Rückkehr in den Gleichgewichtszustand und somit in den Zustand der Längsmagnetisierung. Die vom äußeren Magnetfeld unabhängige Spin-Spin-Wechselwirkung quantifiziert die  $T_2$ -Relaxationszeit, den Zustand der Quermagnetisierung. Diese beiden Zeiten sind gewebeabhängig. Fettgewebe hat eine relativ kurze  $T_1$ - und längere  $T_2$ -Zeit ( $84 \pm 36$ ms bzw.  $260 \pm 70$ ms), Muskelgewebe eine lange  $T_1$ - und kurze  $T_2$ -Zeit ( $870 \pm 160$ ms bzw.  $42 \pm 13$ ms). In der  $T_1$ -gewichteten Sequenz erscheinen Gewebe mit einer kurzen  $T_1$ -Zeit hell (hyperintens) und Gewebe mit einer langen  $T_1$ -Zeit erscheinen dunkel (hypointens). In der  $T_2$ -gewichteten Sequenz erscheint Muskelgewebe mit einer kurzen  $T_2$  dunkel, Wasser mit einer langen  $T_2$  erscheint hell.



### 1.2.2 Dynamisches MRT (DCE-MRT)

Das kontrastverstärkte dynamische MRT wird zur morphologisch orientierten Darstellung peripherer Gefäße über einen bestimmten Zeitraum genutzt. Durch diese Methode wird die bislang auf Morphologie und Makrozirkulation ausgerichtete radiologische Diagnostik komplementär durch funktionelle Parameter der Mikrozirkulation ergänzt (Leppek, Hoos et al. 2004). Die Datensätze einer DCE-MRT bestehen aus Bildsequenzen, die den Durchgang eines KM-Bolus durch ein bestimmtes Erfolgsorgan darstellen. Zu Beginn wird dieses noch ohne KM abgebildet, dann verteilt es sich analog zum Blutfluss (Abbildung 5).



**Abbildung 5:** Intensitätsverlauf des Kontrastmittels am Beispiel des Oberschenkels

Mithilfe der computerbasierten Herstellung und Analyse von so genannten Signalintensitäts-Zeitkurven (SI-Kurven) ist die DCE-MRT in der Lage nichtinvasiv Aussagen direkt am Erfolgsorgan zu treffen. Diese SI-Kurven repräsentieren die durchblutungsabhängige KM-Verteilung in einer markierten Region of Interest (ROI). Aus den ROI-basierten SI-Kurven können schließlich mit einer speziellen Software Parameter berechnet werden, die semiquantitative Aussagen zur Mikrozirkulation erlauben.

### **1.3 Fragestellungen und Zielsetzung**

Die Muskeldystrophie vom Typ Duchenne stellt bislang eine nicht zu heilende Erkrankung dar. Mit den neuen Therapien wächst im Speziellen das Bedürfnis nach nichtinvasiver Bildgebung zur Einschätzung der Therapieerfolge.

Um ein Ansprechen zukünftiger Therapieoptionen in vivo quantifizieren zu können, gilt es die vorhandenen diagnostischen Möglichkeiten soweit wie möglich zu erweitern und zu optimieren.

Die vorliegende Arbeit widmet sich der Frage, ob durch quantitative oder semiquantitative Analyse der MRT die diagnostische Leistungsfähigkeit verbessert werden kann. Im Rahmen dessen werden anhand einzelner Oberschenkelmuskeln mithilfe der statischen MRT und dem Bildbearbeitungsprogramm Mipav prozentuale Fettanteile bestimmt sowie mithilfe der dynamischen MRT und dem Bildbearbeitungsprogramm Dynalab aus ROI-basierten Signalintensitätskurven Funktionsparameter errechnet.

Im Rahmen der Fettberechnung beschäftigte sich die Arbeit mit folgenden Fragestellungen:

- Bestehen in den einzelnen Muskeln Differenzen zwischen linker und rechter Extremität?
- Ergeben sich Differenzen in den verschiedenen Bildgewichtungen (T1/T2)?
- Korrelieren die Fettanteile mit dem Patientenalter?
- Welche Muskeln unterliegen einem schnelleren Abbau, welche bleiben relativ verschont?

Im Rahmen der dynamischen MRT evaluierte man folgende Fragestellung:

- Welche Parameter eignen sich zur Optimierung der diagnostischen Leistungsfähigkeit?

## 2 Patienten und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

An der Studie nahmen 21 DMD-Patienten der Klinik für Muskeldystrophie der Ohio State Universität im Alter von fünf bis 18 Jahren teil, die sich in der Zeit von Dezember 2003 bis November 2004 den statischen und dynamischen MRT-Untersuchungen unterzogen. Zuvor war die Studie der Ethikkommission der Universität vorgelegt und positiv begutachtet worden.

Vor Abgabe der Einverständniserklärung wurden die Patienten und deren Familie ausführlich über die Studie aufgeklärt. Gleichzeitig wurde offen gelegt, dass die Patienten keinen direkten therapeutischen Nutzen aus der Studie ziehen.

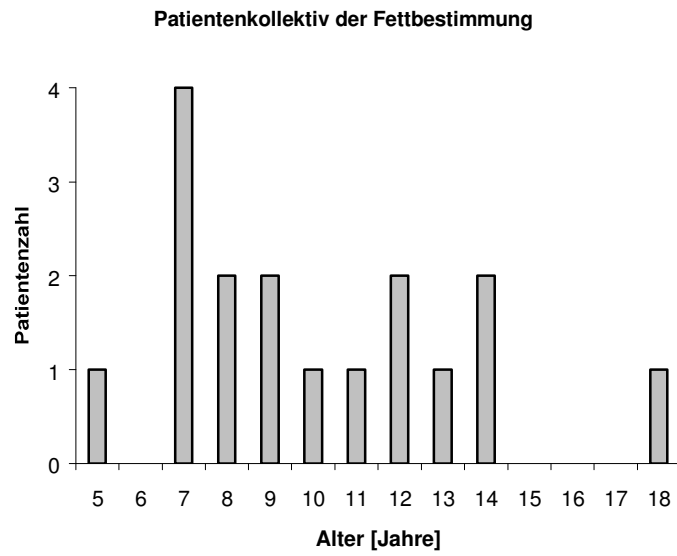
Einschlusskriterien der Patienten zur Studienteilnahme waren:

- Weniger als 3 % Dystrophin-Expression oder dokumentierte nonsense- oder frameshift-Mutation des Dystrophin-Gens
- Fähigkeit zur Mitarbeit während der Bildgebung

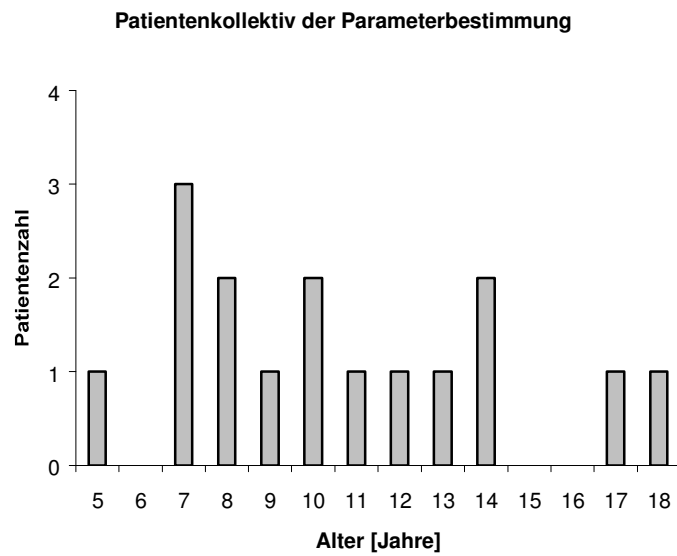
Ausschlusskriterien der Patienten zur Studienteilnahme waren:

- Jegliche Kondition, welche die Nähe zum magnetischen Feld verhindert (Herzschrittmacher, metallische Herzklappen, chirurgische Clips etc.)
- Überempfindlichkeit auf Metall oder iodhaltige Kontrastmittel
- Klaustrophobie
- Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz (NYHA III/IV)
- Patienten, welche die Aussichten auf zuverlässige Daten oder die Erreichung der Studie nicht gewährleisten

Aufgrund von Schwierigkeiten in der Datenverarbeitung konnten nicht alle MRT-Aufnahmen ausgewertet werden. In der statischen MRT wurden die Aufnahmen von 17 Patienten analysiert (Abbildung 6), in der dynamischen MRT die Aufnahmen von 16 Patienten (Abbildung 7).



**Abbildung 6:** Patientenkollektiv der Fettbestimmungen



**Abbildung 7:** Patientenkollektiv der Parameterbestimmung

## 2.2 Untersuchungstechnik

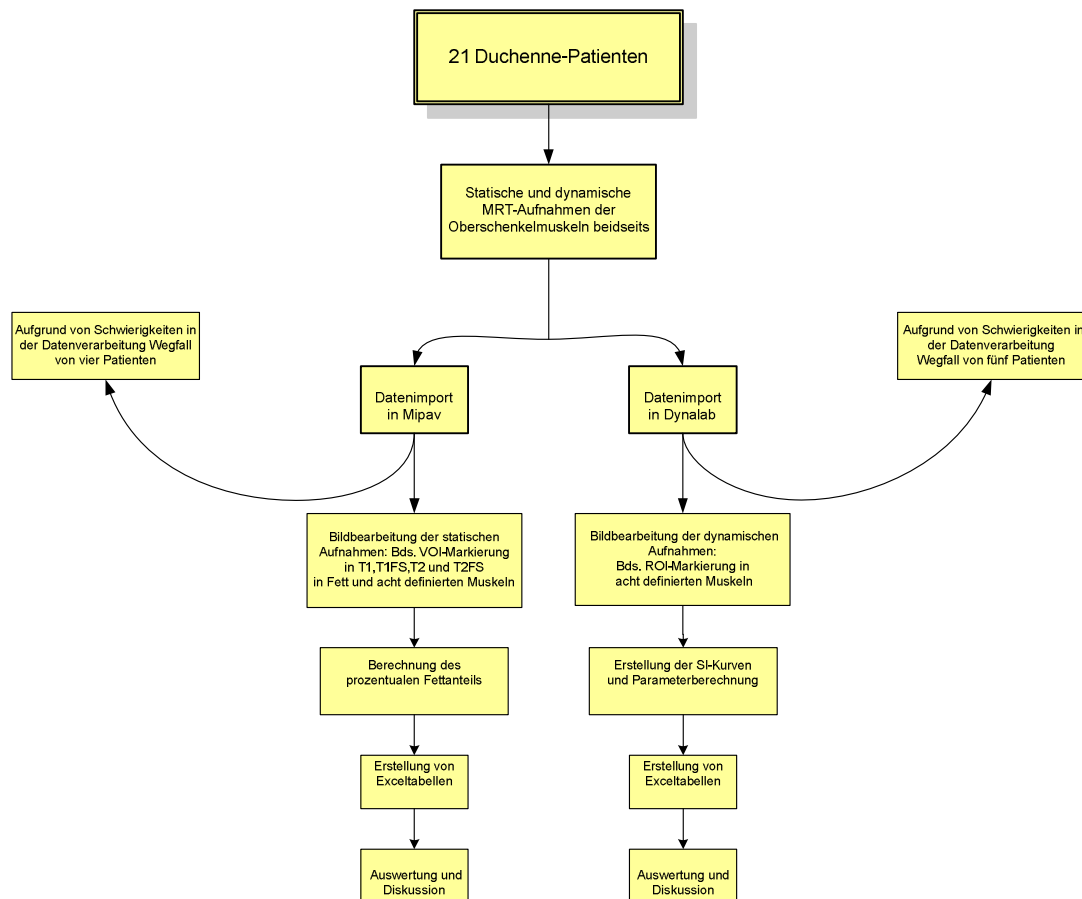
Die Kernspintomographien waren einheitlich an einem konventionellen 1,5 Tesla-System mit einem kommerziell erhältlichen Gradientensystem von 25 mT/m (Light Speed, GE, Milwaukee, WI) erstellt. Um während der MRT-Prozedur Kontrastmittel applizieren zu können, wurde den Patienten zuvor ein peripherer venöser Zugang gelegt. Danach sollten sie sich in Rückenlage auf den MRT-Tisch legen. Um eine bessere Qualität der Bilder zu erreichen wurde eine spezielle Spule um die unteren Extremitäten angelegt.

Die bilateralen Untersuchungen wurden schließlich simultan durchgeführt.

Die MRT-Aufnahmen beinhalteten folgende Sequenzen:

- Lokaliser Bilder
- hochaufgelöste longitudinale T1-gewichtete Sequenzen mit und ohne Fettsättigung (T1/T1FS)
- hochaufgelöste longitudinale T2-gewichtete Sequenzen mit und ohne Fettsättigung (T2/T2FS)
- dynamische Bildgebung nach Anreicherung mit Kontrastmittel (0,1 mmol/kg/KG Omniscan)

## 2.3 Studiendesign



**Abbildung 8:** schematische Darstellung des Studiendesigns

## 2.4 Muskeln/Muskelgruppen

Da sich der Muskelabbau bei den meisten Erkrankten zunächst in der unteren Extremität manifestiert, wurden in dieser Arbeit folgende Muskeln bzw. Muskelgruppen der Oberschenkel analysiert:

**Abbildung 9:** Muskeln/Muskelgruppen

M. sartorius



M. gracilis



M.tensor  
fasciae latae



M.semitendi-  
nosus/M.semi-  
membranosus



M.quadriceps  
femoris



M.biceps  
femoris



Adduktoren-  
gruppe



Mm. glutei



## **2.5 Mipav**

### **2.5.1 Programmbeschreibung**

Es handelt sich bei Mipav um eine Java-basierte Software, die für die Analyse statischer MRT-Daten verwendet wird (Bazin, Cuzzocreo et al. 2007). Medical Image Processing, Analyse und Visualisierung sind inhaltliche Schwerpunkte. Durch manuelle Markierung von so genannten Volumes-of-interest (VOIs) liefert das Programm quantitative Informationen über Bild-Datensätze verschiedener medizinischer Bildmodalitäten. Es erlaubt des Weiteren die Durchführung statistischer Berechnungen der umrissenen VOIs.

Bereitgestellt wird Mipav von M. McAuliffe, NIH.

Mithilfe von Mipav sollten in der vorliegenden Arbeit Differenzen der Fettanteile und Bildgewichtungen sowie Korrelationen der Fettanteile zum Patientenalter aufgedeckt werden.

### **2.5.2 Bildbearbeitung**

Im Dicom-Browser wurden aus den Patientendaten (Raw data) folgende Sequenzen ausgewählt:

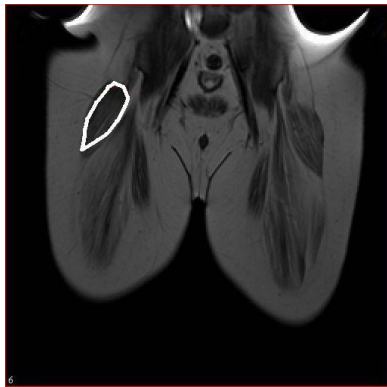
- Cor T1
- Cor T1 mit Fettsättigung (FS)
- Cor T2
- Cor T2 mit Fettsättigung (FS)

Im Anschluss erfolgte in den jeweiligen Sequenzen in jedem der ausgewählten Muskeln beziehungsweise Muskelgruppen die manuelle Markierung einer VOI.

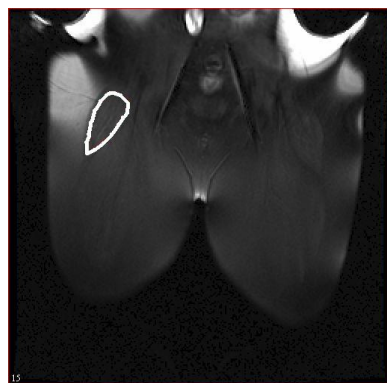
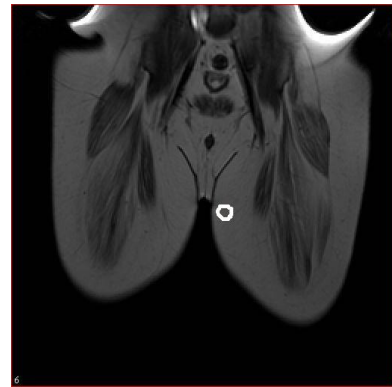
Zusätzlich wurde eine VOI in Fett festgelegt, welche für die Bestimmung des prozentualen Fettanteils der einzelnen Muskeln notwendig war (siehe 2.5.3). Diese Prozedur erfolgte jeweils beidseits. Abbildung 10 stellt die VOI-Markierung am Beispiel des M. tensor fasciae latae in der rechten Extremität und des Fettes in der linken Extremität dar. Auf die beidseitige Darstellung wurde zum Zweck der besseren Übersicht verzichtet.



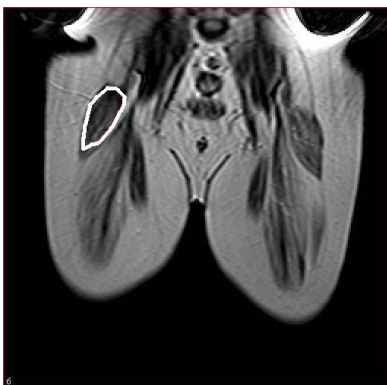
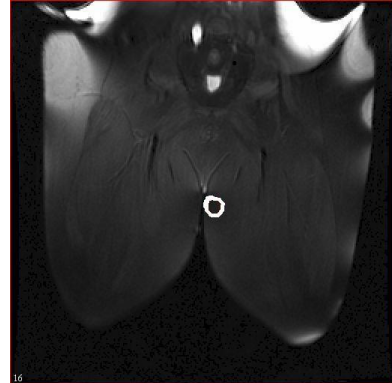
**Abbildung 10:** VOI-Markierung des M. tensor fasciae latae und des Fettes



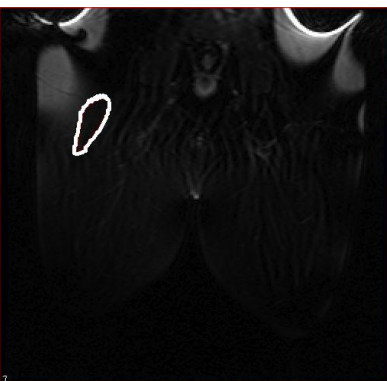
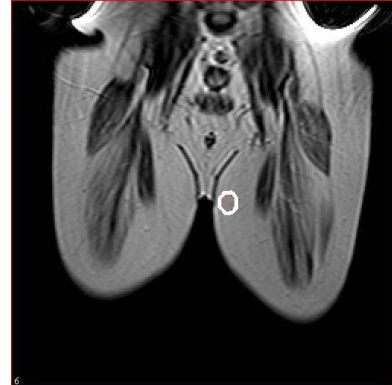
Cor T1



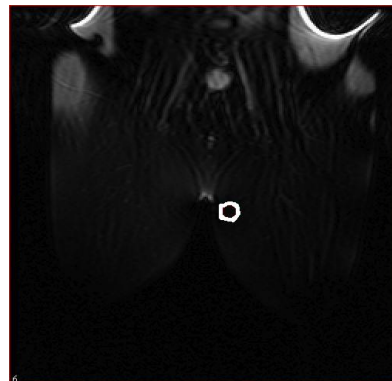
Cor T1 FS



Cor T2



Cor T2 FS



Mithilfe verschiedener Modifikationsmodi wurden die VOIs im Anschluss an die Markierung nachbearbeitet und korrigiert. Nach Benennung und Speicherung einer VOI erfolgte die statistische Berechnung der so genannten „Average Voxel Intensity“. Diese stellt die durchschnittliche Intensität der Volumenelemente (voxel) innerhalb einer VOI dar und wird durch Division aller Voxel durch deren Summe berechnet. Es ergaben sich so acht durchschnittliche Intensitätswerte für jeden Muskel sowie acht Intensitätswerte für das Fett.

### 2.5.3 Prozentuale Fettbestimmung

Die durchschnittlichen Intensitätswerte wurden vollständig und auf zwei Dezimalen gerundet in Exceltabellen überschrieben.

Um aus diesen Werten schließlich den prozentualen Fettanteil des einzelnen Muskels bestimmen zu können, wurden die unter (1) und (2) dargestellten Formeln verwendet.

Ergebnisse von (1) entsprechen dem prozentualen Fettanteil eines Muskels in T1, Ergebnisse von (2) dem prozentualen Fettanteil eines Muskels in T2.

$$\frac{T_1^{Muskel} - T_1^{Muskel} FS}{T_1^{Fett} - T_1^{Fett} FS} = \text{Fettanteil [\%]} \quad (1)$$

$$\frac{T_2^{Muskel} - T_2^{Muskel} FS}{T_2^{Fett} - T_2^{Fett} FS} = \text{Fettanteil [\%]} \quad (2)$$

## **2.6 Dynalab**

### **2.6.1 Programmbeschreibung**

Bei Dynalab handelt es sich um eine Applikation von MeVislab, Bremen, die speziell zur Analyse dynamischer medizinischer Daten entwickelt wurde. Besondere Bedeutung kommt der semiquantitativen Evaluation kontrastangereicherter Tumor- und Muskeldurchblutung zu.

Für die Auswertung von SI-Kurven sind mathematische Modelle notwendig, in die mit Hilfe von Kalibrierungsdiagrammen gerätetechnische Akquisitionsbedingungen und Sequenzparameter eingehen, die eine Umrechnung von Signalintensitäten in KM-Konzentrationen und Parameter gestatten. Dazu stellt Dynalab die notwendigen Module bereit und ermöglicht einen modellbasierten Vergleich der DCE-MRT.

Vor der Bearbeitung müssen die dynamischen Serien zunächst gespeichert und an die mit der Software ausgestattete „workstation“ gesendet werden. Zusätzlich müssen die Daten in ein DICOM/TIFF-Format umgewandelt werden.

Dynalab verfügt über folgende Funktionen:

- Ansicht des Original- und des Subtraktionsbildes
- Bewegungskorrektur
- Wash-in-/wash out-Analyse
- Graphische Darstellung der KM-Anreicherung im Rahmen der SI-Kurve sowie ROI-basierte Parameterberechnung

In diesem Untersuchungsteil sollte die Eignung der funktionellen Parameter zur Einschätzung des Krankheitszustandes evaluiert werden. Alle Messungen und Bilder wurden in einem Ordner des jeweiligen Patienten abgelegt, so dass die Nachvollziehbarkeit der Ergebnisse für andere gewährleistet ist.

## 2.7 Bildbearbeitung

Zunächst wurden die Einheiten des Koordinatensystems eingestellt, welches die SI-Kurven abbilden sollte. Auf der X-Achse erfolgte die Angabe der Zeit in Sekunden [s], auf der Y-Achse die Angabe KM-Anreicherung in Relativwerten [%].

Dann wurden die benutzerdefinierten Zeiträume mit folgenden Zeitpunkten eingestellt:

Base-Start: 1	Time-Start: 4
Base-End: 3	Time-End: patientenabhängig
T1: 4	T3: 10
T2: 10	T4: patientenabhängig

**Tabelle 1:** Benutzerdefinierte Einstellung der Zeiträume

Base-Start, Base-End, Time-Start und Time-End beschreiben benutzerdefinierte Zeiträume, in denen die Parameter berechnet werden sollen. Time-End und T4 wurden aufgrund von Bewegungsartefakten individuell bestimmt. Durch T1 und T2 wurde der initiale, durch T3 und T4 der postinitiale Kurvenverlauf definiert. T4 stellt den letzten Zeitpunkt der Messung dar. All diese Determinanten mussten bei jeder Auswertung erneut eingestellt werden, da Dynalab die Einstellungen nicht speichern kann.

Im Anschluss wurde in den Bildsequenzen in jedem Muskel beidseits eine so genannte Region of interest (ROI) manuell markiert. Deren Form und Größe sollte in Abhängigkeit von den anatomischen Gegebenheiten möglichst repräsentativ für den kompletten Muskel und in einem Bereich durchschnittlicher Signalintensität definiert werden (siehe Abb. 11). Um eine Detektion der durch Bewegung entstandenen Unschärfen zu gewährleisten, bietet Dynalab die Möglichkeit durch Scrollen durch die aufgenommenen Bilder binnen weniger Sekunden den Datensatz zu überblicken. Durch die Funktionen „move/select“ und „modify drawn ROIs“ können sie schließlich korrigiert werden. Dies ist von Bedeutung, da die Parameter immer einen Mittelwert aus den gemessenen Werten innerhalb einer ROI darstellen und sich somit jede Ungenauigkeit störend auswirken kann.

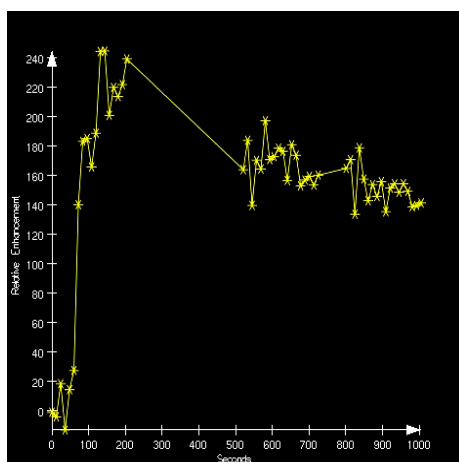


**Abbildung 11:** Beispiel der Positionierung einer ROI im M. Tensor fasciae latae.

### 2.7.1 Signalintensitäts-Zeitkurven (SI-Kurven)

Sobald eine ROI bestimmt ist erstellt Dynalab die SI-Kurve. Die Kurveninformationen repräsentieren die durchblutungsabhängige Pharmakokinetik des Kontrastmittels in der ausgewählten ROI über den definierten Zeitraum.

Eine initial steile Anstiegsgeschwindigkeit und ein spitzgipfliger Peak der SI-Kurve weisen qualitativ und semiquantitativ auf eine bedarfsgerechte Durchblutung hin (Leppek et al. 2004). Regelrecht perfundierter Muskel zeigt eine Reduktion der T1-Relaxationszeit nach KM-Applikation, was zu einer Zunahme der Signalintensität führt. Gegenüber gesundem Muskel kommt es in hypoperfundierten Muskelarealen zu einem geringeren Anstieg der Signalintensität. Dieser lineare Zusammenhang besteht bei einer KM-Konzentration zwischen 0 und 2 mmol/L.



**Abbildung 12:** SI-Kurve, der in Abbildung 11 markierten ROI

## 2.7.2 Funktionsparameter

Durch computerbasierte Auswertungen der SI-Kurven erstellt Dynalab Tabellen, in der die abgebildeten Parameter zusammengetragen werden (Tabelle 2). Diese Parameter sind abhängig von den Eigenschaften des Kontrastmittels, der Gefäßpermeabilität für das KM, der Gefäßdichte, dem Gewebsaufbau sowie der Gewebsdurchblutung (Leppek et al. 2004). Letztlich sind die aus den SI-Kurven extrahierten Parameter direkt mit der jeweiligen Durchblutung korreliert und erlauben durch Charakterisierung der SI-Kurven semiquantitative Aussagen zur jeweiligen muskulären Durchblutung. Die Grundlagen dieses Ansatzes beruhen im Kern auf den Zierler'schen Arbeiten zur Farbstoffverdünnungsanalytik, d.h. von Indikatoreinwasch und Auswaschkurven, wobei das verwendete extrazelluläre KM dem Indikator entspricht (Hayes, Padhani et al. 2002)

Parameter	Funktion
MITR	„Maximum-Intensity-Time-Ratio“: Mittlere Anreicherungsgeschwindigkeit/Kurvensteigung zwischen dem Startpunkt und dem Zeitpunkt der höchsten Signalintensität
TTP	„Time-to-peak“: Zeitpunkt der maximalen Signalintensität zwischen Time-Start und Time-End
PeakEnhancement	Differenz der Signalintensität zwischen Baseline und Kurvenmaximum zwischen Time-Start und Time-End
InitialPE	Differenz der Signalintensität zwischen Baseline und Kurvenmaximum zwischen T1 und T2
MTT	“Mean-Transit-Time“: Position des Kurvenschwerpunktes zwischen Time-Start und Time-End
Integral	Fläche unterhalb der Anreicherungskurve als Maß für den Blutfluss zwischen Time-Start und Time-End
MaxSlope	Maximale (positive) Kurvensteigung zwischen Time-Start und Time-End
MinSlope	Minimale (negative) Kurvensteigung zwischen Time-Start und Time-End

**Tabelle 2:** Result Table

## **2.8 Statistische Auswertung**

### **2.8.1 Statische MRT und Fettbestimmung**

Die Ergebnisse der prozentualen Fettbestimmungen wurden in Exceltabellen übertragen und das Patientenalter zum Zeitpunkt der MRT-Aufnahmen berechnet. Um die Korrelation zwischen den Extremitäten, den Relaxationszeiten sowie den prozentualen Fettanteilen mit dem Alter zu evaluieren, wurden diese jeweils gegeneinander aufgetragen. Zur statistischen Auswertung der Graphen wurden zunächst Steigungen und Regressionskoeffizienten bestimmt. Zusätzlich wurde zum Vergleich von Variablen der Bland-Altman-Blot angewandt, wobei von jedem Messpaar die Differenz gebildet und gegen ihren Mittelwert aufgetragen wird. Bias und Standardabweichung können so graphisch sichtbar gemacht werden. Zuletzt bediente man sich der Berechnung des Mittelwertes und der Darstellung der Standardabweichung durch Fehlerbalken.

### **2.8.2 Dynamische MRT und Parameterbestimmung**

Die Ergebniswerte der definierten Parameter wurden in Exceltabellen übertragen. Es folgte die Erstellung von Diagrammen, die auf der Abszisse das Patientenalter, auf der Ordinate die Signalintensitäten eines bestimmten Parameters in einem bestimmten Muskel darstellen. Für jeden Parameter ergaben sich folglich acht Abbildungen in den verschiedenen Muskeln. Im Rahmen dieser statistischen Auswertung fiel auf, dass einige Parameter keinerlei Korrelation zum Alter aufwiesen und daher in der vorliegenden Arbeit nicht als relevante Parameter diskutiert werden. Diese Tatsache bedarf allerdings der Überprüfung, da bei folgenden Parametern folgende Messfehler als Ursache in Betracht gekommen sein können.

MaxSlope/MinSlope: Aufgrund starken Rauschens entspricht die maximale bzw. minimale Steigung nicht dem eigentlichen maximalen bzw. minimalen Kurvenverlauf

Time-to-Peak (TTP): Die Kurve steigt am festgelegten „Time-End“ noch an, was die exakte Analyse der maximalen Signalintensität verhindert.

Mean-Transit-Time (MTT): Die Position des Kurvenschwerpunktes kann ebenso wenig evaluiert werden, wenn die Kurve zum Zeitpunkt des „Time-End“ noch ansteigt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Beurteilungen der prozentualen Fettbestimmung

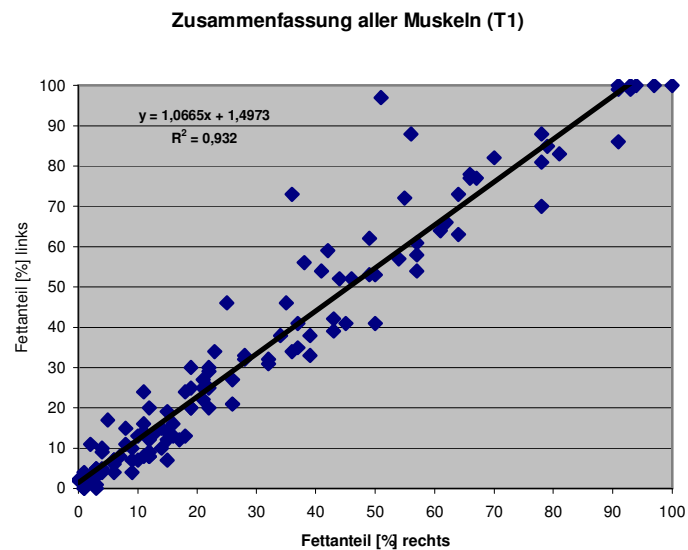
#### 3.1.1 Vergleich der linken und rechten Extremität

Um eine Aussage über die Korrelation der Fettanteile einzelner Muskeln zwischen linker und rechter Extremität treffen zu können, wurden diese gegeneinander aufgetragen. Die linke Extremität auf der Ordinate, die rechte Extremität auf der Abszisse. Dabei fiel auf, dass die Fettanteile der Muskeln beziehungsweise Muskelgruppen zwischen beiden Extremitäten hohe Korrelationen aufwiesen. Abbildungen 13 und 15 verdeutlichen dies. Sie fassen die Fettanteile aller Muskeln zusammen und zeigen Steigungen nahe 1. Die Regressionsgeraden, die die Messwerte mit Ausnahme weniger Streuwerte nahe liegen, machen zusätzlich die gute Korrelation der Geraden mit den erhobenen Messwerten erkenntlich.

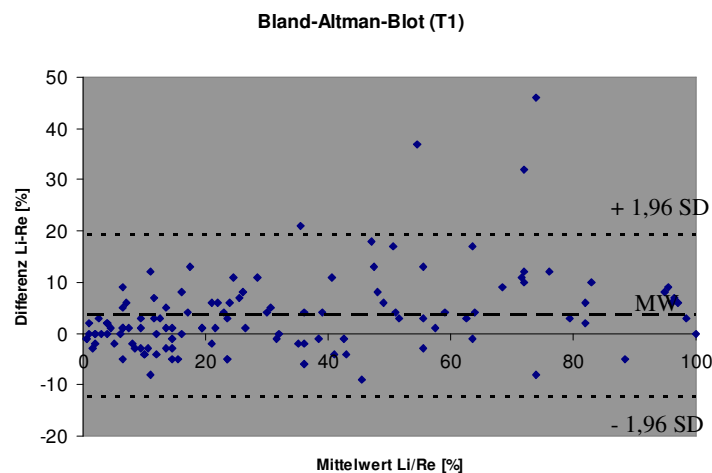
Um festzustellen, wie die Fettanteile der beiden unteren Extremitäten in den einzelnen Muskeln beziehungsweise Muskelgruppen korrelieren, wurden diese im Anschluss im Einzelnen dargestellt (siehe Abbildung 17). Von Bedeutung war dabei zu evaluieren, ob bei bestimmten Muskeln die prozentualen Fettanteile mehr Abweichungen zwischen linker und rechter Extremität präsentieren als bei anderen Muskeln. Zur besseren Übersicht wurden die Relaxationszeiten T1 und T2 in Abbildung 17 nebeneinander dargestellt.

Im Bland-Altman-Blot (Abbildung 14 und 15) wurde noch einmal ein Vergleich der Fettanteile beider Extremitäten graphisch dargestellt. Dabei wird für jedes Messpaar eine Differenz gebildet und gegen ihren Mittelwert aufgetragen. Die Mittlere Abweichung der Differenz (Bias) wird durch die grob gestrichelte Linie dargestellt. Innerhalb der beiden fein gestrichelten Linien befinden sich 95 % aller Messwerte, die der doppelten Standardabweichung entsprechen. Dies wird als so genanntes „Limit of Agreement“ bezeichnet.

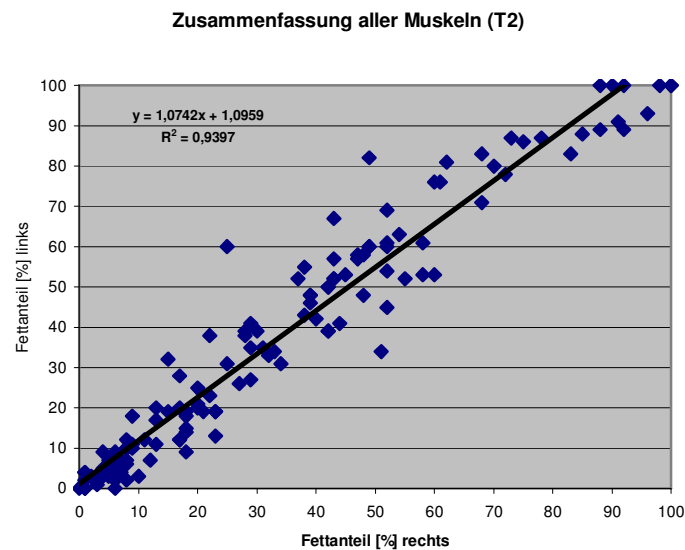




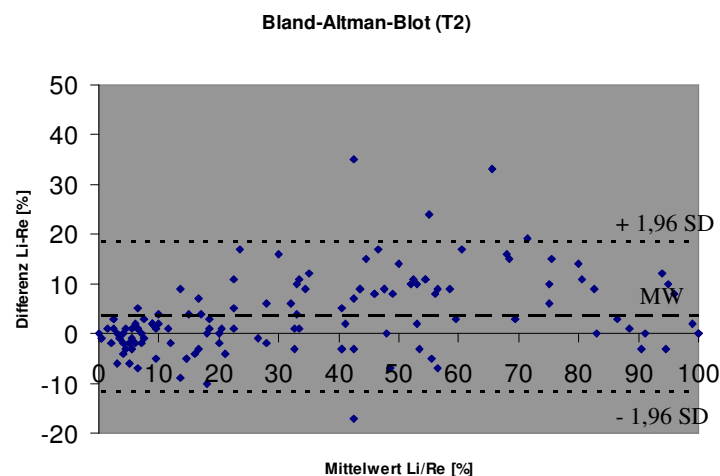
**Abbildung 13:** In der Zusammenfassung aller Muskeln liegt die Steigung mit einem Wert von etwa 1,07 etwas über eins, was für geringfügig höhere Fettanteile der linken Extremität spricht. Die gute Übereinstimmung der Geraden mit den gemessenen Werten wird durch den Regressionskoeffizienten von  $R^2=0,93$  angezeigt.



**Abbildung 14:** Die mittlere Abweichung der Differenz zwischen den beiden Extremitäten liegt bei etwa 3,6 %. Demnach fallen die Fettanteile der linken Extremität um etwa 3,6 % höher aus.

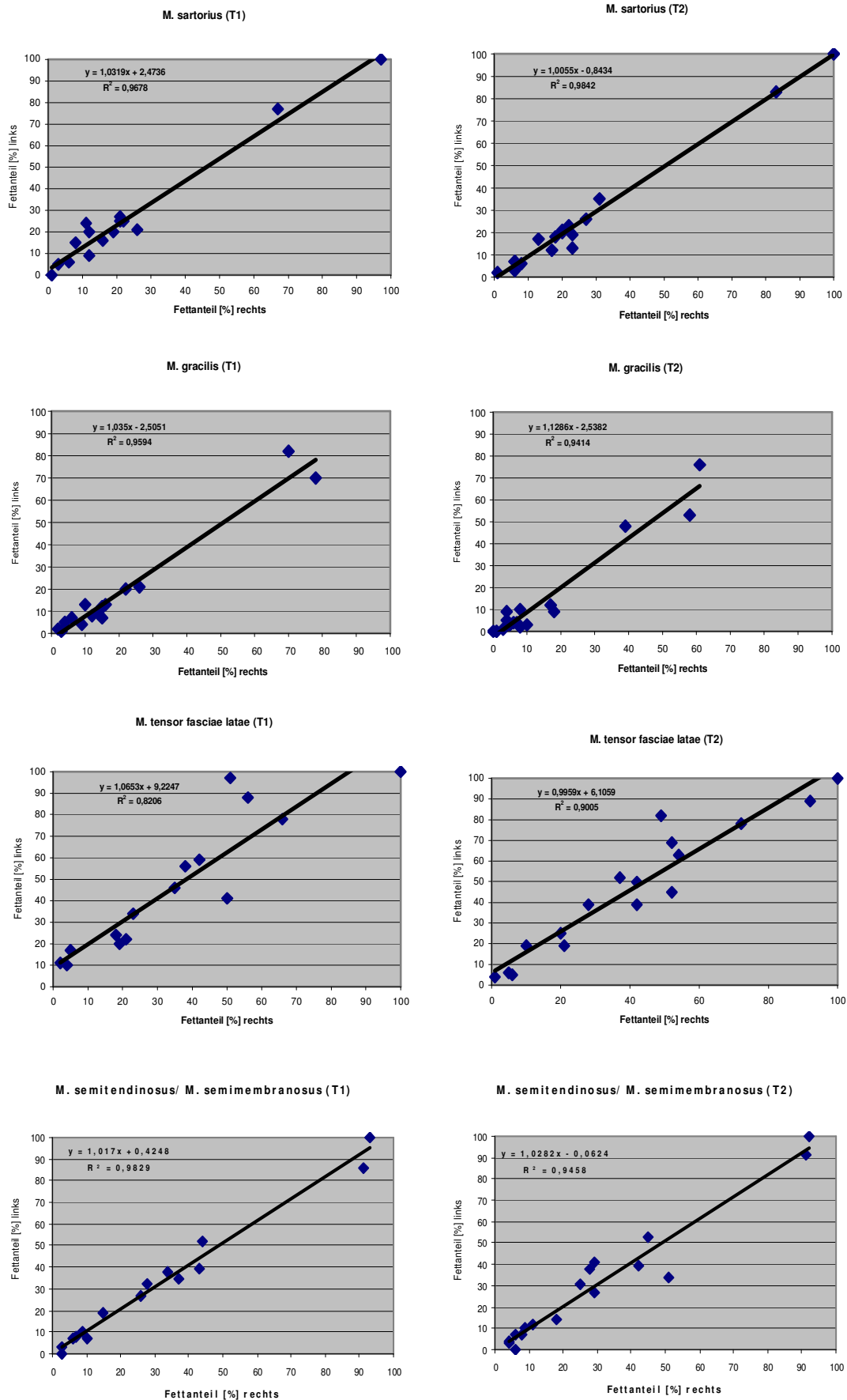


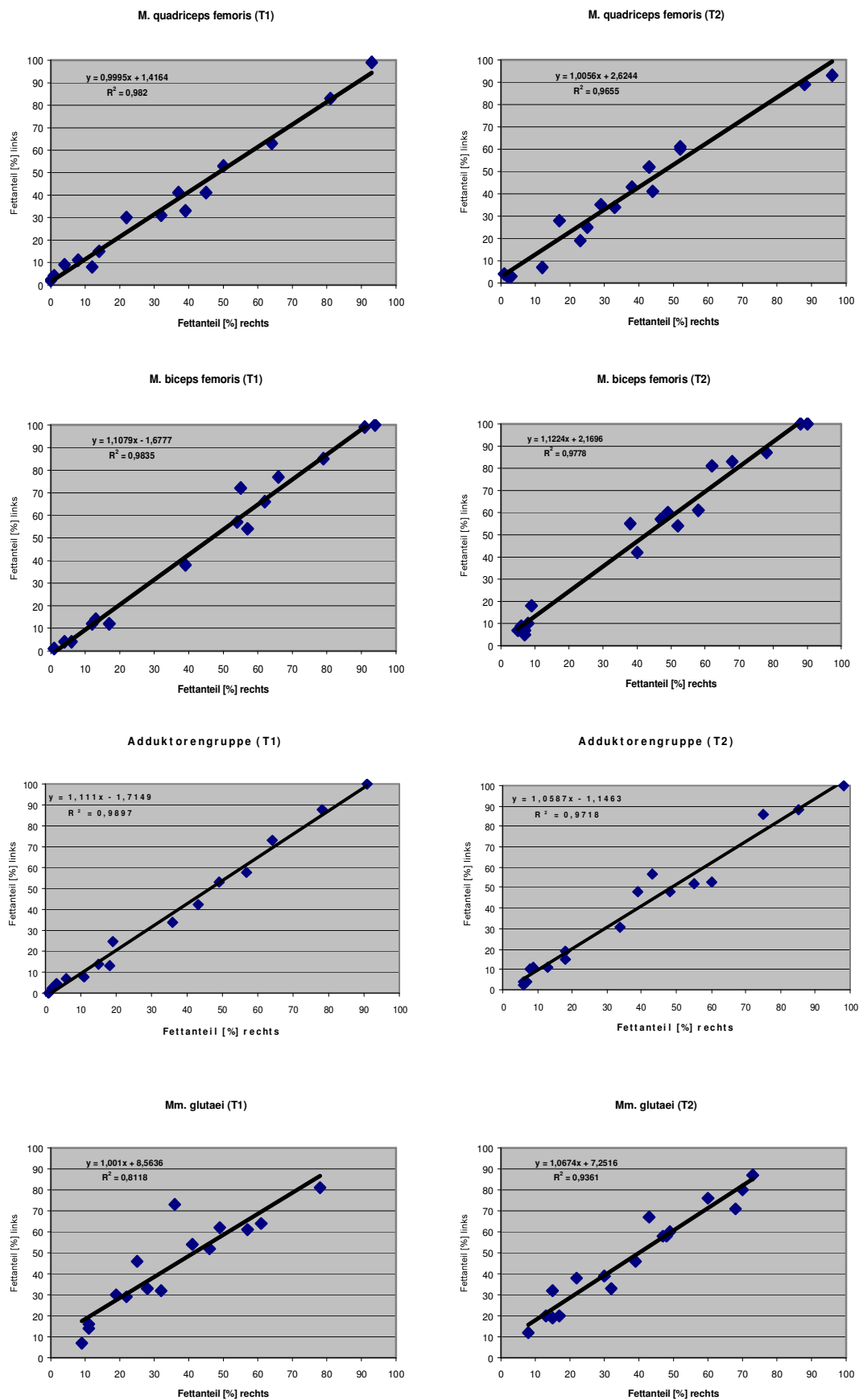
**Abbildung 15:** Auch die Fettanteile der T<sub>2</sub>-gewichteten Sequenzen präsentieren mit einer Steigung von etwa 1,07 eine hohe Korrelation zwischen den Extremitäten mit etwas höheren Fettanteilen der Muskeln der linken Extremität. Die Werte schmiegen sich bei einem Regressionskoeffizienten von 0,94 mehrheitlich der Regressionsgeraden an.



**Abbildung 16:** Auch im Bland-Altman-Blot stellen sich linksseitig geringfügig höhere Werte um 3,5 % heraus. Bei größeren Fettanteilen variieren die Werte etwas stärker als bei kleinen.

Abbildung 17: Vergleich der Fettanteile der linken und der rechten Extremität.





## Abbildung 17:

Mm. sartorii: Anhand der Steigungen von 1,03 in den T<sub>1</sub>-gewichteten Sequenzen und 1,01 in den T<sub>2</sub>-gewichteten Sequenzen wird deutlich, dass die Fettanteile in den beiden unteren Extremitäten gut miteinander korrelieren. Für die exzellente Übereinstimmung der beiden Geraden mit den Messwerten sprechen die Regressionskoeffizienten von 0,97 und 0,98.

Mm. gracilii: Auch hier wird in der T<sub>1</sub>-Messung die gute Korrelation zwischen linker und rechter Extremität mit einer Steigung von 1,04 erkennbar. In der T<sub>2</sub>-Messung fallen die Ergebniswerte bei einer Steigung von 1,13 in der linken Extremität höher aus. Die lineare Regression mit  $R^2=0,96$  und  $R^2=0,94$  präsentiert gute Übereinstimmung mit den erhobenen Messwerten.

Mm. tensor fasciae latae: Hier macht sich die etwas stärkere Streuung um die Regressionsgerade bemerkbar, wobei die lineare Regression in der T<sub>1</sub>-Messung bei 0,82, in der T<sub>2</sub>-Messung bei 0,90 liegt. Die Steigungen von 1,07 in der T<sub>1</sub>- und 1,00 in der T<sub>2</sub>-Messung veranschaulichen ähnliche prozentuale Fettanteile in beiden Extremitäten.

Mm. semitendinosi/ Mm. semimembranosi: Bei Steigungen von 1,02 in der T<sub>1</sub>-Messung und 1,03 in der T<sub>2</sub>-Messung entsprechen sich die Fettanteile der Extremitäten weitestgehend. Gute Aussagekraft haben die Regressionsgeraden mit Koeffizienten von 0,98 in der T<sub>1</sub>- und 0,95 in der T<sub>2</sub>-Messung.

Mm. quadriceps femoris: Die Graphiken verdeutlichen übereinstimmende Fettanteile mit Steigungen von 1,00 und 1,01. Darüber hinaus korrelieren die Messwerte hervorragend mit den Regressionsgeraden ( $R^2=0,98$  und  $R^2=0,97$ ).

Mm. biceps femoris: Der Fettanteil ist bei Steigungen von 1,11 und 1,22 in der linken Extremität deutlich höher. Gute Übereinstimmung zeigen hingegen die Messwerte mit den Regressionsgeraden ( $R^2=0,98$  und  $R^2=0,98$ ).

Adduktorengruppe: Bei einer Steigung von 1,11 ist in den T1-gewichteten Sequenzen der Fettanteil links geringfügig höher, wohingegen sich die Fettanteile in den T2-gewichteten Sequenzen bei einer Steigung von 1,06 in den beiden Extremitäten stärker gleichkommen. Die Messwerte zeigen wenig Abweichung von den Regressionsgeraden, was die Regressionskoeffizienten  $R^2=0,99$  und  $R^2=0,97$  zum Vorschein bringen.

Mm. gluta ei: Sie zeigen ebenfalls gute Korrelationen zwischen den Extremitäten, die Steigungen liegen bei 1,00 und 1,07. Erkennbar wird in der T<sub>1</sub>-Messung allerdings die verhältnismäßig schlechte Korrelation der Messwerte mit der Geraden ( $R^2=0,81$ ), in der T<sub>2</sub>-Messung stimmen die Ergebnisse besser mit der Regressionsgeraden überein ( $R^2=0,94$ ).

	Steigung (T1)	R <sup>2</sup> (T1)	Steigung (T2)	R <sup>2</sup> (T2)
<b>M. sartorius</b>	1,03	0,97	1,01	0,98
<b>M. gracilis</b>	1,04	0,96	1,13	0,94
<b>M. tensor fasciae latae</b>	1,07	0,82	1,0	0,90
<b>M. semitendinosus/ M. semimembranosus</b>	1,02	0,98	1,03	0,95
<b>M. quadriceps femoris</b>	1,0	0,98	1,01	0,97
<b>M. biceps femoris</b>	1,11	0,98	1,12	0,98
<b>Adduktorengruppe</b>	1,11	0,99	1,06	0,97
<b>Mm. gluta ei</b>	1,0	0,81	1,07	0,94

**Tabelle 3:** Übersicht über Steigungen und Regressionskoeffizienten

**Zusammenfassung:**

Insgesamt war die Korrelation zwischen den Fettanteilen der beiden unteren Extremitäten hoch. Mit Steigungen etwas über eins präsentierte die linke Extremität minimal höhere Fettanteile. Leichte Abweichungen zeigten in den T<sub>1</sub>-gewichteten Sequenzen lediglich die Adduktorengruppe und der M. biceps femoris mit Steigungen von jeweils 1,11; in den T<sub>2</sub>-gewichteten Sequenzen der M. gracilis und der M. biceps femoris mit Steigungen von 1,13 und 1,12. Die genannten Differenzen sind jedoch so klein, dass die vernachlässigt werden können. Somit konnte die Schlussfolgerung gezogen werden, dass bei den 17 Duchenne-Patienten keine relevant unterschiedlichen Fettanteile in den beiden Extremitäten gemessen wurden.

Für die folgenden Überlegungen genügte es demzufolge, sich auf eine der Extremitäten zu konzentrieren.

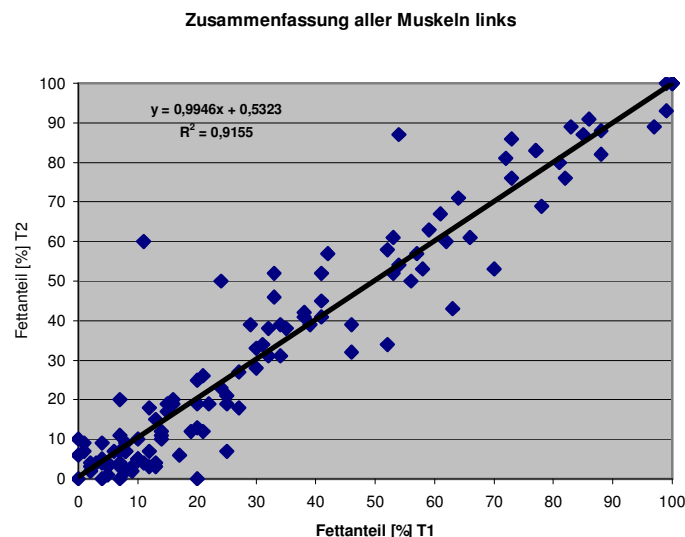
Die Korrelation der Geraden mit den Messwerten zeigte sich bis auf wenige Ausnahmen durchgängig ausgeprägt.

### 3.1.2 Vergleich der Bildgewichtungen T1 und T2

Um eine Stellungnahme über Korrelationen zwischen T1- und T2-gewichteten Sequenzen abgeben zu können, wurden diese in Koordinatensystemen gegeneinander aufgetragen.

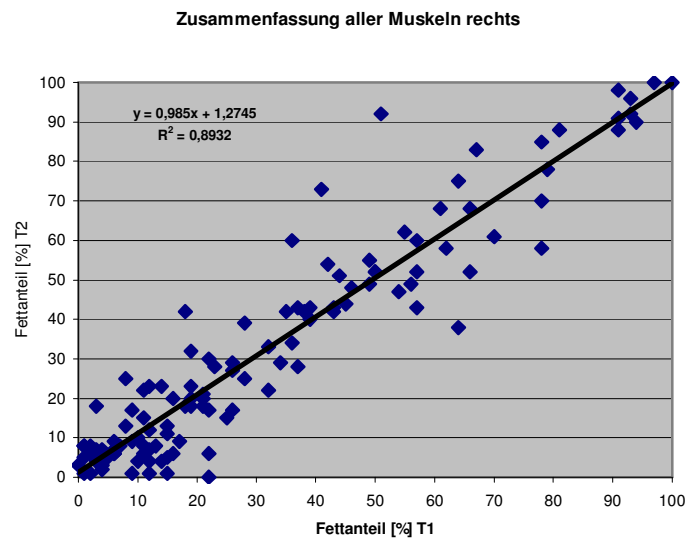
Die prozentualen Fettanteile der T1-Messung befinden sich auf der Abszisse, die der T2-Messung auf der Ordinate. Abbildungen 18 und 19 präsentieren zunächst eine Zusammenfassung der Relaxationszeiten aller Muskeln jeweils einer Extremität. Abbildung 20 zeigt schließlich die Gegenüberstellung von T1- und T2-gewichteten Sequenzen in den einzelnen Muskeln. Auch hier war von Belang, Differenzen zwischen den Bildgewichtungen in den einzelnen Muskeln bzw. Muskelgruppen aufzudecken.

Da die beiden Extremitäten in 3.1.1 keine relevanten Unterschiede zwischen den Fettanteilen aufwiesen, wurde in Abbildung 20 lediglich eine Extremität veranschaulicht. Angesichts eines leicht überlegeneren Regressionskoeffizienten in der Zusammenfassung aller Muskeln in Abbildung 18 gegenüber Abbildung 19 wurde dabei die linke Extremität abgebildet.



**Abbildung 18:** T1- und T2-gewichtete Sequenzen korrelieren exzellent miteinander. Die Fettanteile sind bei einer Steigung von 0,99 in der T1-Messung etwas höher. Der Regressionskoeffizient von 0,92 spricht für eine zufrieden stellende Übereinstimmung der Geraden mit den Messwerten.

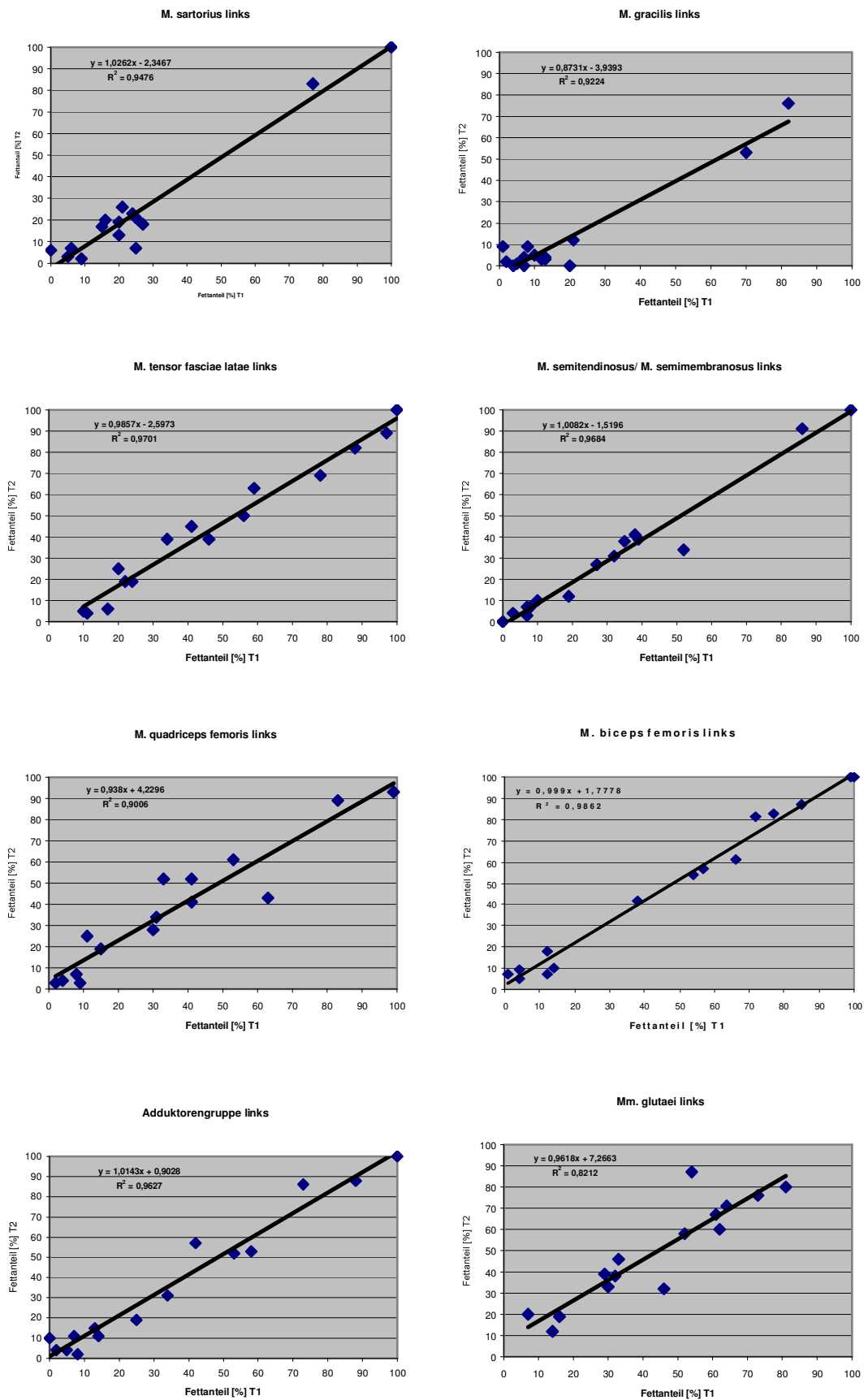




**Abbildung 19:** Im Vergleich zur linken Extremität zeigt sich bei einem Regressionskoeffizienten von 0,89 ein geringerer linearer Zusammenhang der aufgetragenen Werte mit der Geraden.

Die Steigung von 0,99 drückt die hohe Korrelation der Messwerte der T1- und der T2-Messung aus.

Abbildung 20: Vergleich der Relaxationszeiten



**Abbildung 20:**

M. sartorius: Durch die Steigung von 1,03 wird eine gute Korrelation der Relaxationszeiten veranschaulicht. Bei einem Regressionskoeffizienten von 0,95 weichen die Messwerte nur wenig von der Geraden ab.

M. gracilis: Bei einer Steigung von 0,88 fallen die Messwerte in der T<sub>1</sub>-Messung höher aus. Sie korrelieren bei einem Regressionskoeffizienten von 0,92 hinreichend mit der Geraden.

Ebenfalls hohe Korrelationen zwischen T1- und T2-gewichteter Sequenzen stellen sich beim M. tensor fasciae latae, M. semitendinosus/ M. semimembranosus und M. quadriceps femoris bei Steigungen von 0,99, 1,01 und 0,94 heraus. Beim M. tensor fasciae latae und M. semitendinosus/ M. semi-membranosus liegen hervorragende Regressionskoeffizienten von jeweils 0,97 vor. Beim M. quadriceps femoris streuen die Messwerte etwas stärker um die Regressionsgerade ( $R^2=0,90$ ).

Der M. biceps femoris und die Adduktorengruppe veranschaulichen mit Steigungen von 0,94 und 1,01 ebenso ansehnliche Übereinstimmungen zwischen T<sub>1</sub> und T<sub>2</sub>. Die Messwerte korrelieren hervorragend mit der Geraden bei  $R^2=0,99$  und  $R^2=0,96$ .

Mm. glutei: Durch eine merkbare Abweichung der Messwerte von der Geraden fallen die Mm. glutei auf, die lineare Regression liegt bei 0,82. Bei einer Steigung von 0,96 korrelieren die Relaxationszeiten jedoch zufriedenstellend miteinander.

Muskel/Muskelgruppe	Steigung	R <sup>2</sup>
<b>M. sartorius</b>	<b>1,03</b>	<b>0,95</b>
<b>M. gracilis</b>	<b>0,87</b>	<b>0,94</b>
<b>M. tensor fasciae latae</b>	<b>0,99</b>	<b>0,90</b>
<b>M. semitendinosus/ M. semimembranosus</b>	<b>0,94</b>	<b>0,95</b>
<b>M. quadriceps femoris</b>	<b>1,01</b>	<b>0,97</b>
<b>M. biceps femoris</b>	<b>1,00</b>	<b>0,98</b>
<b>Adduktorengruppe</b>	<b>1,01</b>	<b>0,97</b>
<b>Mm. glutei</b>	<b>0,96</b>	<b>0,94</b>

**Tabelle 4:** Übersicht über Steigungen und Regressionskoeffizienten

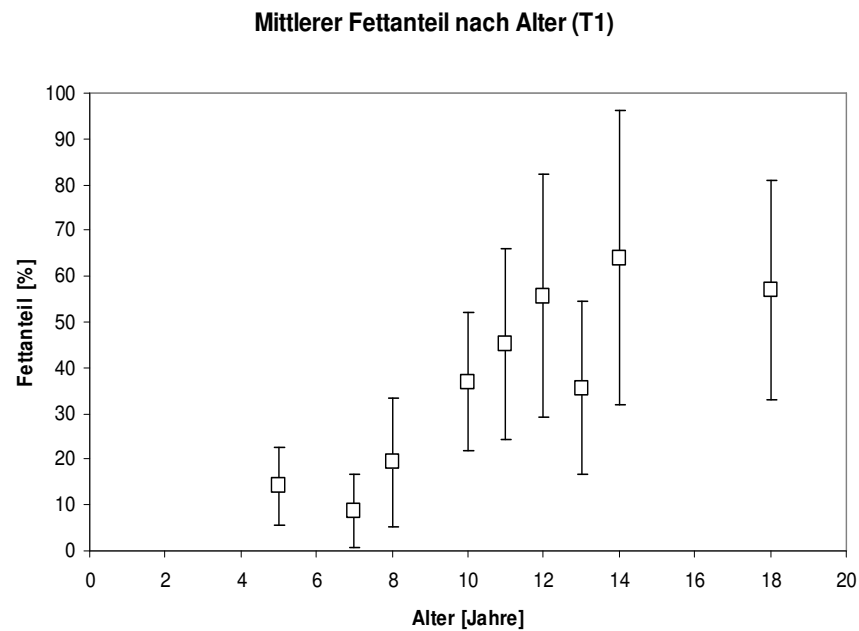
#### **Zusammenfassung:**

Lediglich der M.gracilis präsentierte mit einer Steigung von 0,87 etwas höhere prozentuale Fettanteile in der T1-Messung. Ansonsten weisen die Muskeln mit Steigungen nahe eine in der T1- und der T2-Relaxationszeit sehr ähnliche prozentuale Fettanteile auf. Die Zusammenfassung aller Muskeln in Abbildung 18 bekräftigt dies mit einer Steigung von 0,99. Aufgrund dieser Beobachtungen konnte der Rückschluss gefasst werden, dass sich in den T1- und T2-gewichteten Sequenzen keine signifikant unterschiedlichen Fettanteile ergeben. Es war deshalb ausreichend, in den folgenden Überlegungen die Aufmerksamkeit auf eine der beiden Relaxationszeiten zu richten (Abbildung 23-30).

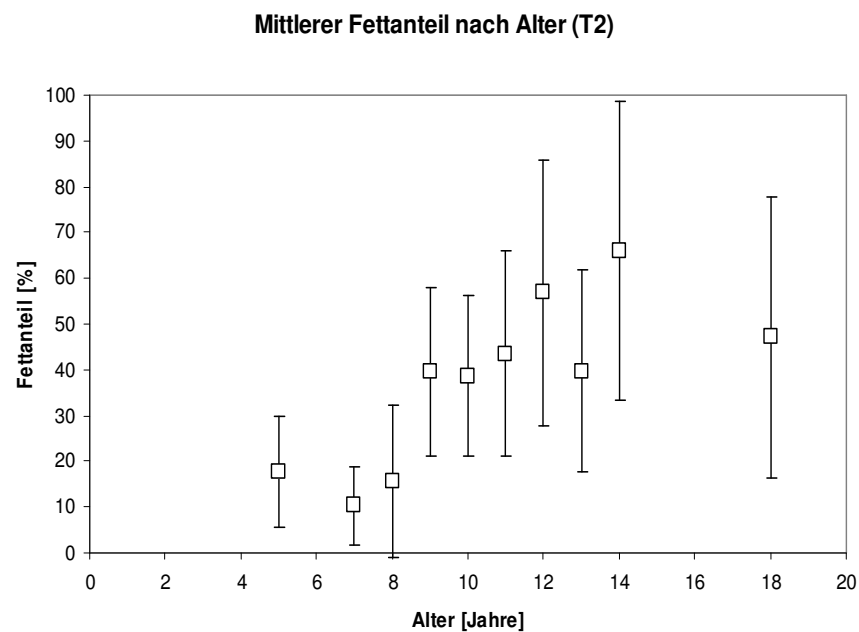
Die Korrelation der Regressionsgeraden mit den erhobenen Messwerten war insgesamt hoch.

### 3.1.3 Gegenüberstellung des Fettanteils und des Patientenalters

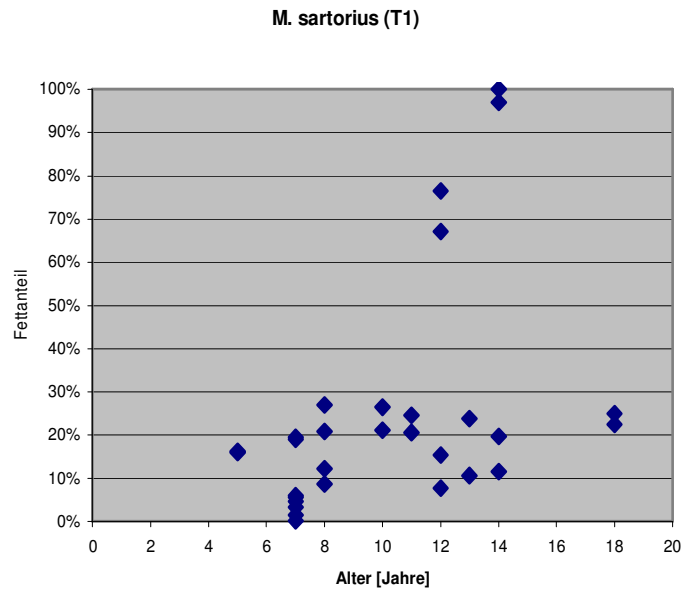
In der dritten Fragestellung, inwiefern das Alter mit dem Muskelabbau und der konsekutiven Fetteinlagerung korreliert, wurden die Fettanteile auf der Ordinate, das Patientenalter auf der Abszisse aufgetragen. Abbildung 21 und 22 repräsentieren zunächst eine Übersicht der Fettanteile aller Muskeln und Patienten beider Extremitäten, wobei der Mittelwert durch kleine Quadrate dargestellt wird. Die Standardabweichung wird durch Fehlerbalken angezeigt. Im Anschluss veranschaulichen die Abbildungen 23 bis 30 die Muskeln einzelnen Muskeln, wobei jeweils die Fettanteile beider Extremitäten aller Patienten eines bestimmten Muskels betrachtet werden. Es zeigten sich dabei deutliche Differenzen zwischen den dargestellten Muskeln. Da im Vergleich der Relaxationszeiten keine bedeutenden Unterschiede festgestellt wurden (siehe 3.1.2), bezog man sich in den Abbildungen 23 bis 30 lediglich auf die  $T_1$ -gewichteten Sequenzen.



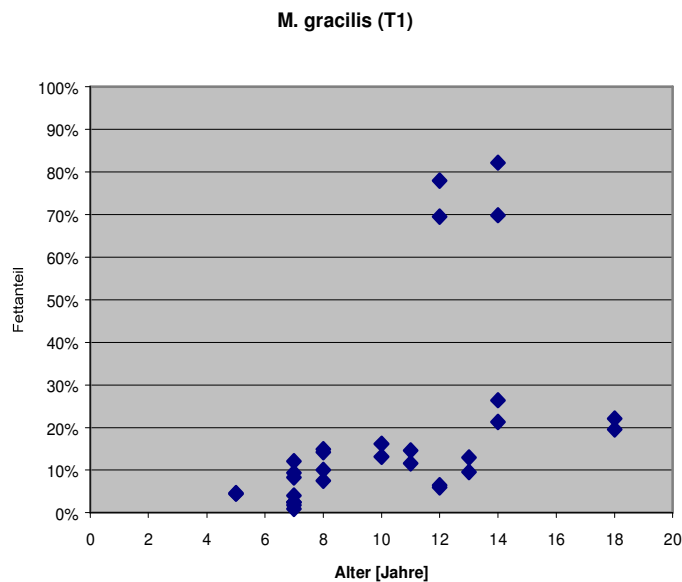
**Abbildung 21:** In der Übersicht der Fettanteile aller Muskeln der Patienten beider Extremitäten zeigt sich eine deutliche Zunahme der Mittelwerte der prozentualen Fettanteile bei zunehmendem Alter.



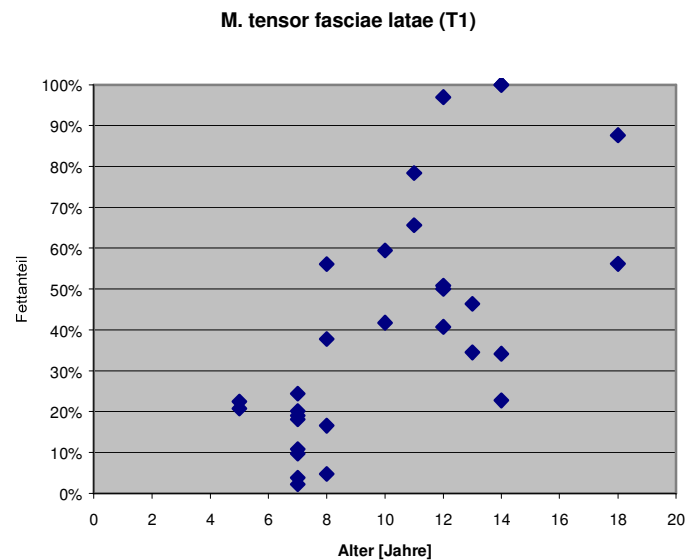
**Abbildung 22:** Auch in den T2-gewichteten Sequenzen lassen sich bei den älteren Patienten höhere prozentuale Fettanteile erkennen.



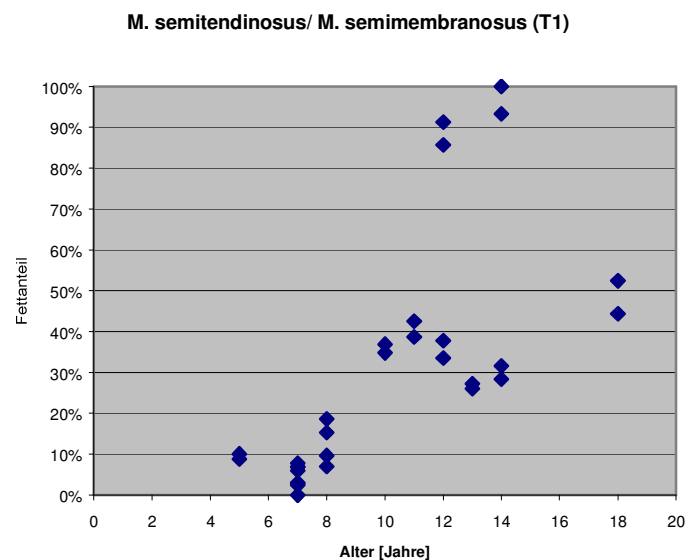
**Abbildung 23:** Der M. sartorius zeigt wenig Abhängigkeit der prozentualen Fettanteile zum Alter. Bis auf zwei Patienten im Alter von 12 und 14 Jahren mit auffällig hohen Messwerten, liegen die Fettanteile der restlichen 15 Patienten unter 30 %.



**Abbildung 24:** Auch beim M. gracilis ist eine Zunahme des Fettanteils bei den älteren Patienten nur nur angedeutet erkennbar. Lediglich dieselben Patienten von 12 und 14 Jahren fallen durch erhöhte Fettwerte von über 65 % auf. Die übrigen Patienten zeigen einheitlich niedrigere Messwerte. Bei den unter 12-Jährigen liegt der Fettanteil unter 20 %, bei den Älteren mit Ausnahme des 12- und 14-Jährigen unter 30 %.

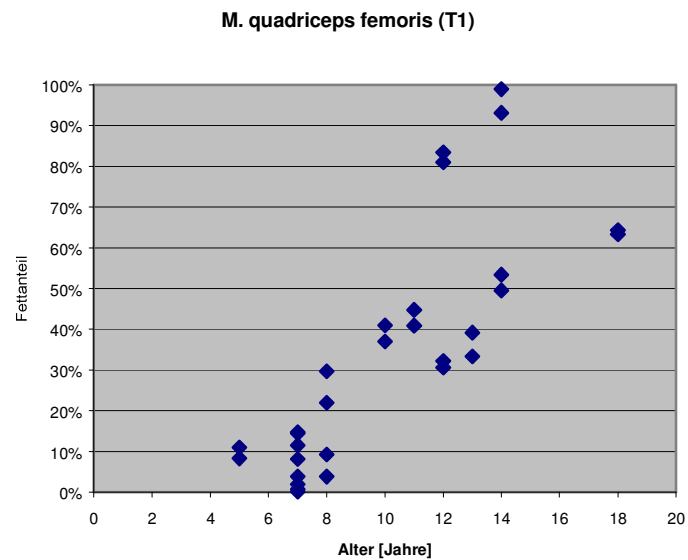


**Abbildung 25:** Im Gegensatz zu den beiden bereits betrachteten Muskeln erkennt man hier eine deutliche Korrelation zwischen prozentualem Fettanteil und Alter. Während die fünf Patienten unter acht Jahren noch Fettanteile unter 30 % aufweisen, liegen die der älteren Patienten bis auf wenige Ausnahmen über 30 %.

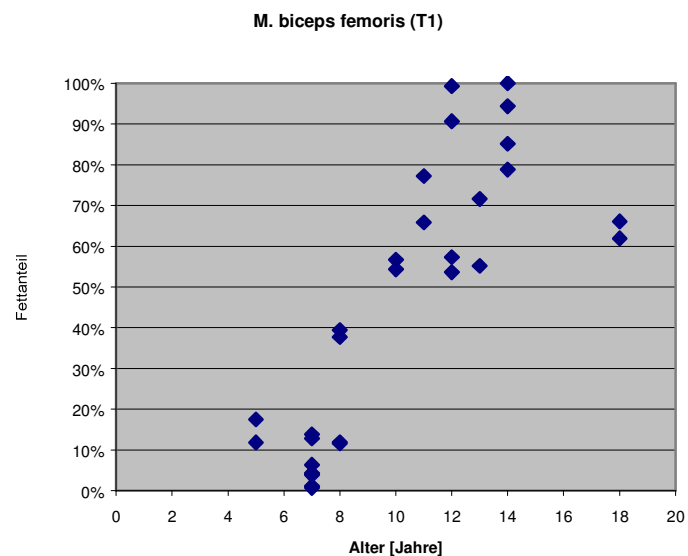


**Abbildung 26:** Auch hier ist eine Abhängigkeit der prozentualen Fettanteile vom Alter nicht zu übersehen. Während jüngere Patienten bis zu acht Jahren Messwerte unter 20 % aufweisen, zeigen die älteren Werte deutlich darüber. Wieder fallen die beiden „Ausnahme-Patienten“ durch extrem hohe Werte von über 85 % auf.

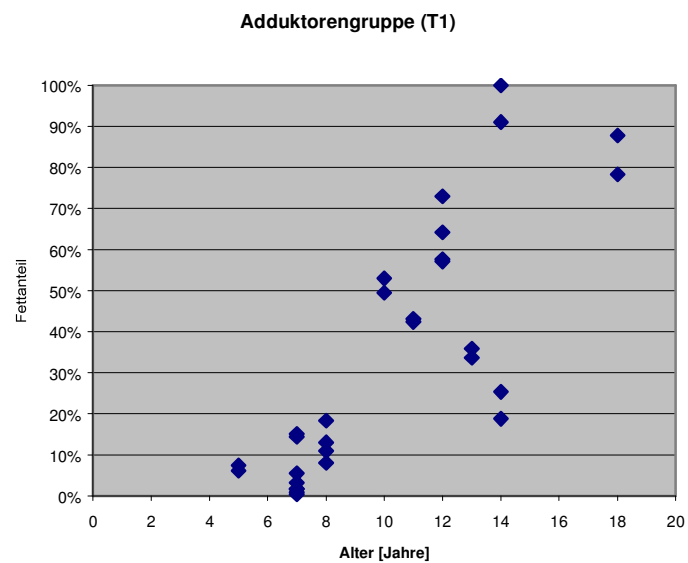




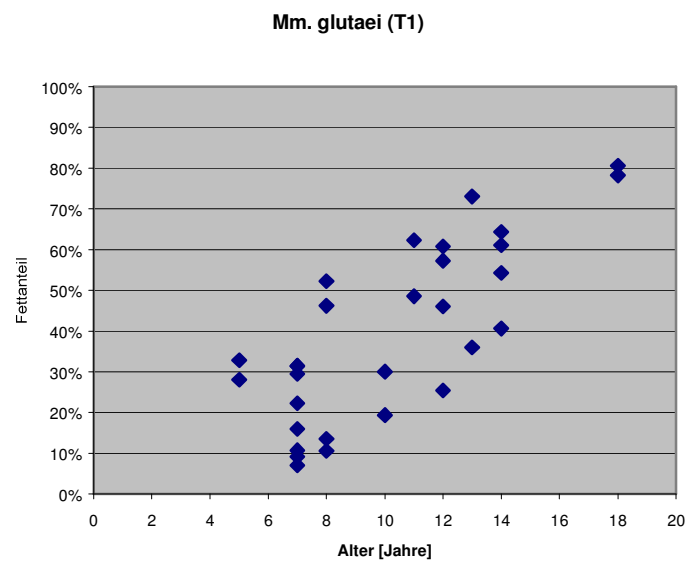
**Abbildung 27:** Dieser Graph repräsentiert ebenfalls deutliche Altersabhängigkeit. Die prozentualen Fettanteile der sieben Patienten bis zu acht Jahren liegen bei unter 30 %. Im Gegensatz dazu demonstrieren die älteren Fettanteile bis zu 65 % (zwei sogar Werte über 80 %).



**Abbildung 28:** Auch hier ist eine deutliche Zunahme der Fettanteile bei den älteren Patienten erkennbar. Die fünf Patienten unter acht Jahren bieten noch Messwerte unter 20 %, die beiden Achtjährigen Werte unter 40 % und die älteren Fettanteile deutlich über 50 %.



**Abbildung 29:** In der die Adduktorengruppe darstellenden Abbildung wird eine deutliche Korrelation zwischen Fettanteilen und zunehmendem Alter veranschaulicht. Die Achtjährigen und Jüngeren haben einen noch geringen Fettanteil von unter 20 %. Bis auf einen 14-Jährigen liegen die Messwerte der Älteren durchgehend darüber.



**Abbildung 30:** Bei den Mm. glutei fällt auf, dass die fünf Patienten unter acht Jahren einen Fettanteil unter 35 % aufweisen. Die 14-jährigen und Älteren zeigen Fettanteile über 40 %. Insgesamt offenbart sich eine etwas dezentere Zunahme als bei den Muskeln zuvor.

### Zusammenfassung:

Während *M. sartorius* und *M. gracilis*, gefolgt vom *M. semitendinosus*/*M. semimembranosus*, lediglich eine diskrete höhere prozentuale Fettanteile bei den älteren Patienten erkennen ließen, zeigten die restlichen Muskeln eine deutliche Altersabhängigkeit mit steigenden prozentualen Fettanteilen bei zunehmendem Alter.

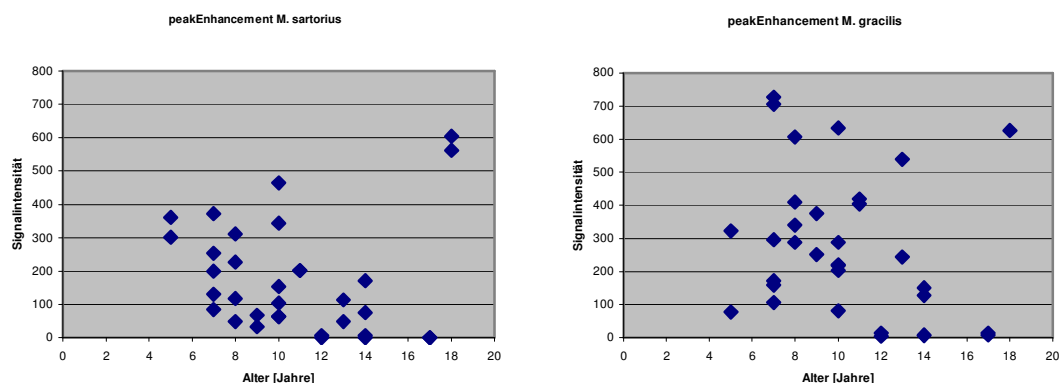
## 3.2 Beurteilung der SI-Kurven anhand der Funktionsparameter

Um die Korrelation der Parameter mit dem Patientenalter zu studieren, wurden diese im Folgenden gegeneinander aufgetragen. Der Parameter steht jeweils auf der Ordinate, das Patientenalter auf der Abszisse. Dabei zeigten sich deutliche Differenzen zwischen den einzelnen Parametern, was im Folgenden verdeutlicht wird.

### 3.2.1 peakEnhancement

Das peakEnhancement entspricht der Differenz der Signalintensität zwischen Baseline und Kurvenmaximum zwischen Time-Start und Time-End. Folglich bezeichnet er die maximale Signalintensität zu einem bestimmten Messzeitpunkt. Es konnten sich Signalintensitäten zwischen 0 und 800 registriert werden (siehe Abbildung 31).

**Abbildung 31:** peakEnhancement



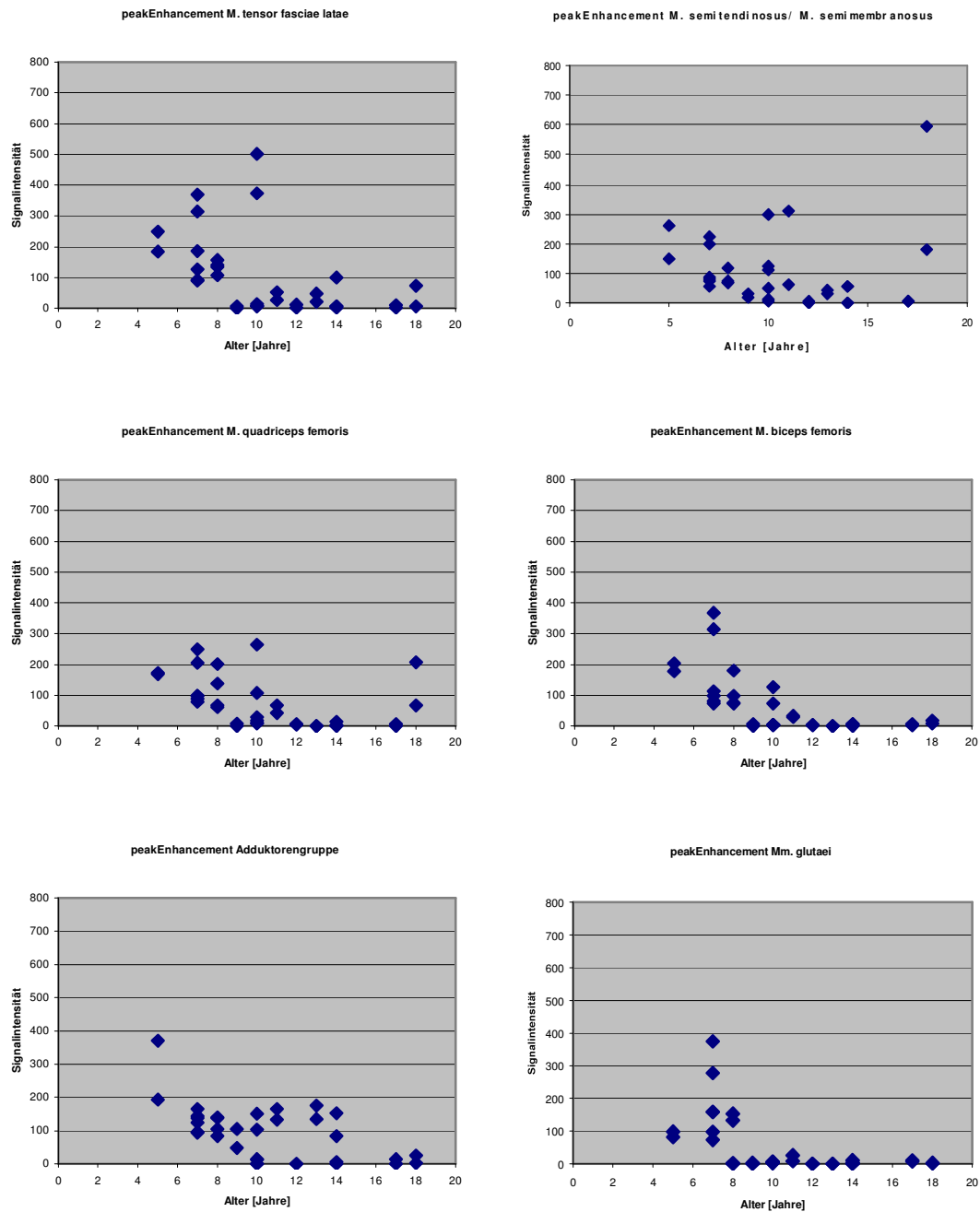


Abbildung 31:

Insgesamt stellen sich beim M. sartorius hohe Anreicherungsmaxima bis zu Signalintensitäten von etwa 500 dar. Lediglich drei der 17 Patienten im Alter von zwölf, 14 und 17 Jahren zeigen keine Anreicherung. Der 18 jährige Patient präsentiert mit einem Wert von etwa 600 das höchste peak Enhancement. Tendenziell nimmt die maximale Anreicherung jedoch mit zunehmendem Alter ab.

Der M. gracilis stellt den Muskel mit den insgesamt höchsten Anreicherungen bis zu 800 dar. Lediglich dieselben drei Patienten zeigen kaum Signalintensität. Selbst die älteren Patienten weisen zum Teil noch gute maximale Signalanreicherungen auf. Der 18-Jährige fällt auch hier durch hohe maximale Anreicherungen auf (ein Wert von 1100 ist zugunsten der Übersicht nicht abgebildet). Insgesamt ist eine dezent abnehmende Tendenz nur dezent erkennbar.

Der M. tensor fasciae latae zeigt hingegen deutliche Differenzen der maximalen Anreicherung zwischen den jungen und älteren Patienten. So weisen die sechs unter Neunjährigen sowie ein Zehnjähriger noch deutliche Anreicherungen auf. Die restlichen Patienten präsentieren demgegenüber geringere Signalintensitäten bei Messwerten unter 100.

Beim M. semitendinosus/ M. semimembranosus übersteigt lediglich ein Messwert deutlich die Signalintensität von 300. Ansonsten demonstrieren alle Patienten geringere maximale Anreicherungen. Dabei zeigt sich eine abnehmende Tendenz bei zunehmendem Alter. Die über Elfjährigen liegen mit Ausnahme des 18-Jährigen bei Signalintensitäten unter 100, die Jüngeren bei teilweise deutlich höheren Messwerten.

Der M. quadriceps femoris lässt geringe maximale Signalintensitäten unter 300 sowie eine deutliche Abnahme bei zunehmendem Alter erkennen. Bei fünf von sechs der über Elfjährigen liegen die Signalintensitäten nicht weit von der Null-Linie entfernt. Der 18-Jährige sticht erneut durch überdurchschnittlich hohe Werte hervor.

Während im M. biceps femoris bei den jüngeren Patienten bis zu acht Jahren noch Signalintensitäten über 100 vorzufinden sind, ist bei den Älteren kaum noch Signalintensität erkennbar. Lediglich zwei der elf über Achtjährigen offenbaren noch merkliche Anreicherungen.

Bis auf den Fünfjährigen weisen die jungen Patienten in der Adduktorengruppe Werte unter 200 auf. Es findet sich jedoch kein so schneller Rückgang der Signalintensität wie bei den beiden Muskeln zuvor. Auch die Patienten zwischen zehn und 14 Jahren zeigen zum Teil noch deutliche Signalintensitäten.

Bei den Mm.glutaei beobachtet man die steilste Abnahme der maximalen Signalintensität. Lediglich die unter Neunjährigen legen noch deutliche Anreicherungen dar.

### **Zusammenfassung:**

Beim peakEnhancement zeigten sich Signalintensitäten zwischen 0 und 800, wobei der M. gracilis die höchsten maximalen Anreicherungen erreichte. Auch der M. sartorius wies ähnlich wie der M. gracilis bei den älteren Probanden noch deutliche Signalintensitäten auf. Bei diesen beiden Muskeln war nur eine geringe Abnahme der Signalintensität mit zunehmendem Alter erkennbar. Im Gegensatz dazu nimmt sie bei den übrigen sechs Muskeln deutlich ab, wobei sich die abnehmende Tendenz bei M.semimembranosus/M. semitendinosus und der Adduktorengruppe am wenigsten deutlich zeigt. Die insgesamt niedrigsten Signalintensitäten präsentierten der M. biceps femoris und die Mm. glutaei mit einer steilen Abnahme bei zunehmendem Alter.

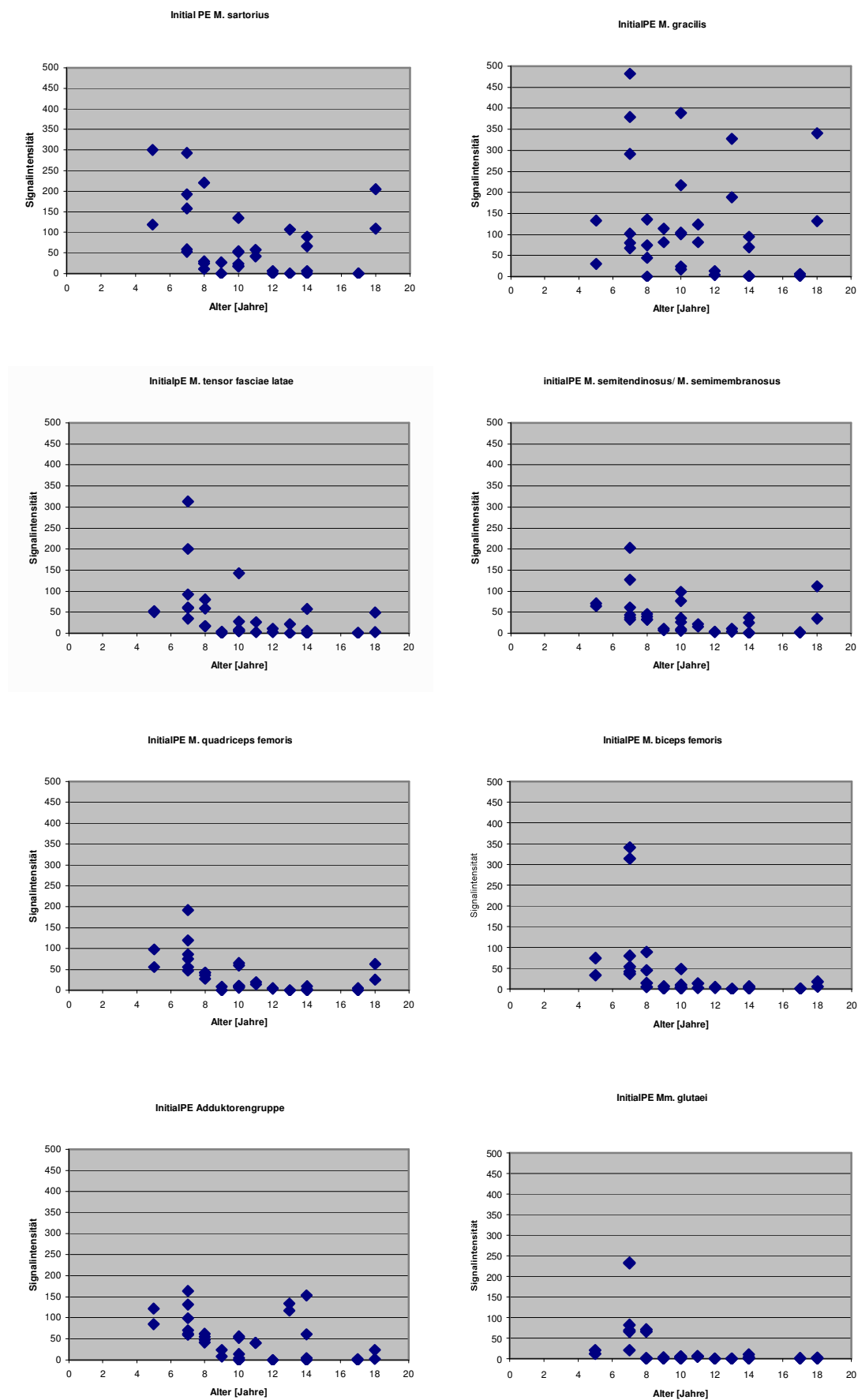
Aufgrund seiner Stimmigkeit mit den Ergebnissen von 3.1.3 und den hohen Signalintensitäten, die eine genaue Differenzierung zwischen den Ergebniswerten zulassen, scheint die maximale Signalanreicherung, der definierte Parameter peakEnhancement, ein geeigneter Parameter zur Analyse der Muskeln von DMD-Patienten zu sein.

### **3.2.2 Initial pE**

Beim Initial peakEnhancement (InitialpE), das die Differenz der Signalintensität zwischen Baseline und Kurvenmaximum zwischen T1 und T2 beschreibt, zeigten sich Signalintensitäten zwischen 0 und 500 (siehe Abbildung 32).

Die Notwendigkeit dieses Parameters ergibt sich aus der Tatsache, dass das peakEnhancement über die gesamte Messzeit berechnet wird und daher Schwankungen ausgesetzt ist.

Abbildung 32: Initial pE



**Abbildung 32:**

Ähnlich wie beim peakEnhancement nimmt das Anreicherungsmaximum beim M. sartorius mit zunehmendem Alter nur diskret ab (mit Ausnahme des 18-Jährigen). Insgesamt stellen sich geringere Maxima bis zu einer Signalintensität von etwa 300 dar.

Der M. gracilis zeigt auch beim InitialPE die höchsten maximalen Anreicherungen zwischen 0 und 500. Mit steigendem Alter kann man nur angedeutet eine abnehmende Tendenz erkennen, wobei der 18-Jährige wieder durch auffällig gute Anreicherungen hervorsticht.

Beim M. tensor fasciae latae nehmen die Signalintensitäten mit höherem Alter nun deutlich ab. Die Messwerte der über Achtjährigen liegen bis auf zwei Ausnahmewerte bei einer Signalintensität unter 50, wohingegen die jüngeren Patienten größtenteils darüber liegen.

Auch der M. semitendinosus/ M. semimembranosus präsentiert keinen Messwert über 200, die Mehrheit der Werte liegt bei einer niedrigen Signalintensität zwischen 0 und 100. Eine leicht absteigende Tendenz bei zunehmendem Alter ist erkennbar.

Der M. quadriceps femoris verfügt ebenso nur über Messwerte unter 200. Bis auf einen Siebenjährigen zeigen sogar alle Patienten Signalanreicherungen unter 100, die Mehrheit der über Achtjährigen Werte um die Null-Linie.

Beim M. biceps femoris stellt sich ein deutliches und schnelles Absinken der maximalen Anreicherung bei insgesamt niedrigen Signalintensitäten dar. Bis auf einen Siebenjährigen demonstrieren alle Patienten Messwerte unter 100, die über Achtjährigen schließlich Werte unter 50.

Bei den Signalintensitäten in der Adduktorengruppe kann keine so schnelle und deutliche Abnahme wie in den Muskeln zuvor beobachtet werden. Auch ältere Patienten verfügen zum Teil noch über deutliche Signalintensitäten. Die Messwerte liegen zwischen 0 und 200.



Bei den Mm. glutei ist die steilste Abnahme der Signalintensität erkennbar. Die Neunjährigen und Älteren lassen so gut wie keine Signalintensitäten mehr erkennen. Selbst der 18-Jährige liegt bei Werten um die Null.

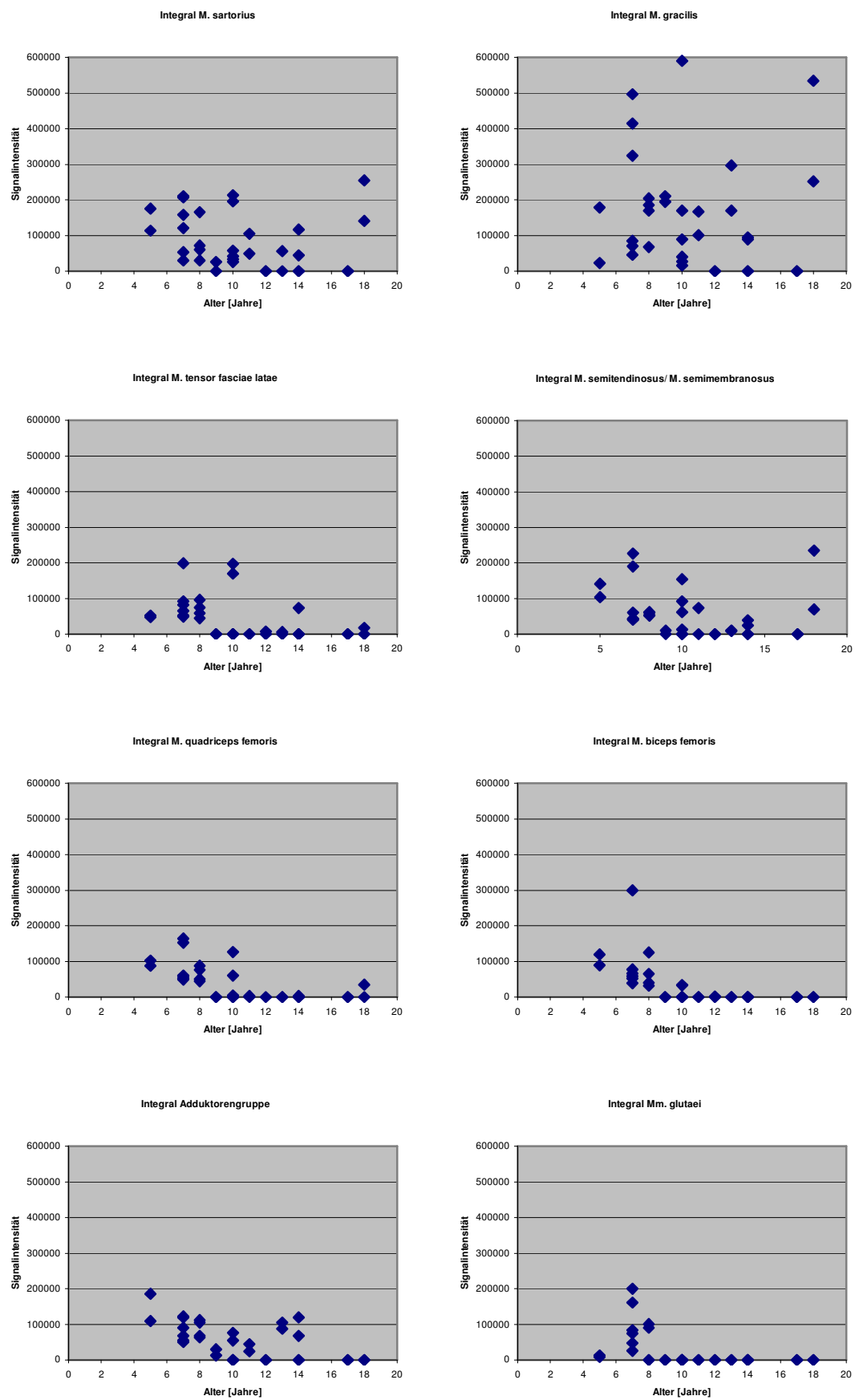
### **Zusammenfassung:**

Der M. gracilis verfügte auch beim InitialPE über die höchsten Maximalanreicherungen bei Messwerten bis zu 500 und präsentierte nur eine geringe Abnahme der Signalintensität bei den älteren Patienten. Der M. biceps femoris und die Mm. glutei wiesen auch hier die niedrigsten Messwerte mit einer steilen Abnahme der Signalintensität auf, dicht gefolgt vom M. quadriceps femoris. Muskeln beziehungsweise Muskelgruppen, die auch bei den älteren Patienten noch gute Signalanreicherungen präsentieren, stellten neben dem M. gracilis und dem M. sartorius auch die Adduktorengruppe dar. Dieser Parameter führte trotz der geringeren Messzeit zu ähnlichen Ergebnissen und ist daher als funktioneller Parameter zur Evaluation des Muskelzustandes ebenso geeignet. Aufgrund der größeren Messdifferenzen bei einer Signalintensität von 0 bis 800 erlaubt der Parameter peakEnhancement jedoch die etwas präziseren Aussagen.

### **3.2.3 Integral**

Das Integral bezeichnet die Fläche unterhalb der SI-Kurve und dient als Maß für den Blutfluss. Beim Integral werden Signalintensitäten zwischen 0 und 600000 gemessen (siehe Abbildung 33).

Abbildung 33: Integral



**Abbildung 33:**

Beim M. sartorius findet man Signalintensitäten zwischen 0 und 200000. Bis auf drei Patienten liegt bei allen zumindest noch geringer Blutfluss vor. Der 18-Jährige offenbart wieder die höchste Signalintensität. Dennoch ist mit steigendem Alter eine absteigende Tendenz zu erkennen.

Im M. gracilis findet man die höchsten Signalintensitäten bis 600000. Deren Abnahme bei zunehmendem Alter ist im Vergleich zu den anderen Muskeln weniger ausgeprägt. Bis auf dieselben drei Patienten zeigen alle deutliche Signalintensitäten.

Im M. tensor fasciae latae erkennt man eine deutliche Altersabhängigkeit. Während die Patienten bis zu zehn Jahren zum Teil noch Signalintensitäten bis zu 200000 demonstrieren, liegen die der Älteren deutlich darunter. Lediglich ein Patient im Alter von 14 Jahren weist noch deutlichen Blutfluss auf.

Auch beim M. semitendinosus/M. semimembranosus zeigen sich sinkende Signalintensitäten mit steigendem Alter. Die über Zehnjährigen präsentieren kaum noch Signalintensitäten.

Der M. quadriceps femoris weist schon bei den Jüngeren niedrige Messwerte auf. Die über Achtjährigen lassen bis auf zwei Ausnahmen keine Signalintensität mehr erkennen.

Die Durchblutung des M. biceps femoris nimmt bei steigendem Alter steil ab. Bei den über Achtjährigen ist kaum noch Signalintensität zu finden.

In der Adduktorengruppe zeigt sich die Abnahme der Signalintensität mit dem Alter zwar offensichtlich, jedoch weniger steil als bei den Muskeln zuvor. Selbst ältere Patienten weisen noch Signalintensitäten um 100000 auf.

Während sich in den Mm. glutei bei den unter Neunjährigen teilweise noch anschauliche Signalintensitäten bis zu 200000 registrieren lassen, ist bei den älteren Patienten ausnahmslos keine Signalintensität mehr sichtbar.

### Zusammenfassung:

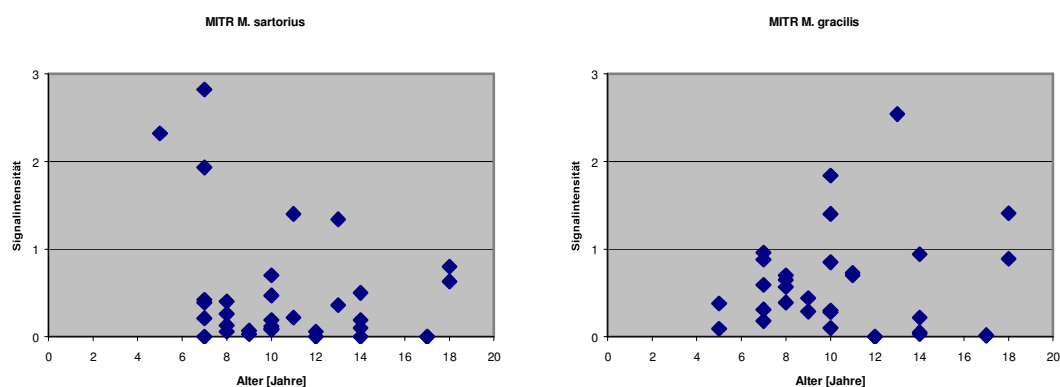
Auch hier stellte der *M. gracilis* den Muskel mit den höchsten Signalintensitäten bis zu 600000 und der wenigsten deutlichen Alterskorrelation dar. *M. sartorius*, *M. biceps femoris* und *M. semimembranosus/ M. semitendinosus* präsentierten Werte bis zu 300000, die restlichen Muskeln Werte bis zu 200000. Steile Abnahmen der Signalintensitäten wiesen der *M. biceps femoris* und die *Mm. glutei* auf, dicht gefolgt vom *M. quadriceps femoris* und dem *M. tensor fasciae latae*. Neben dem *M. gracilis* und dem *M. sartorius* zeigte auch die Adduktorengruppe deutliche Signalintensitäten.

Der Blutfluss präsentierte Stimmigkeit mit 3.1.3 und zeigte sehr große Differenzen zwischen den einzelnen Signalintensitäten, was die akkurate Einschätzung des Muskelzustandes erleichtert. Als Maß für den Blutfluss beschreibt dieser Parameter ein wichtiges Kriterium des dystrophischen Muskels und ist aufgrund des großen Spektrums an Signalintensitäten als akkurater Marker unbedingt geeignet.

### 3.2.4 MITR

Die MITR gibt die mittlere Anreicherungsgeschwindigkeit bis zu einem Maximalwert der KM-Anreicherung an. Er berechnet sich als Quotient aus der Zeit und der maximalen Signalintensität. Hier zeigten sich Signalintensitäten zwischen 0 und 3 (siehe Abbildung 34).

**Abbildung 34: MITR**



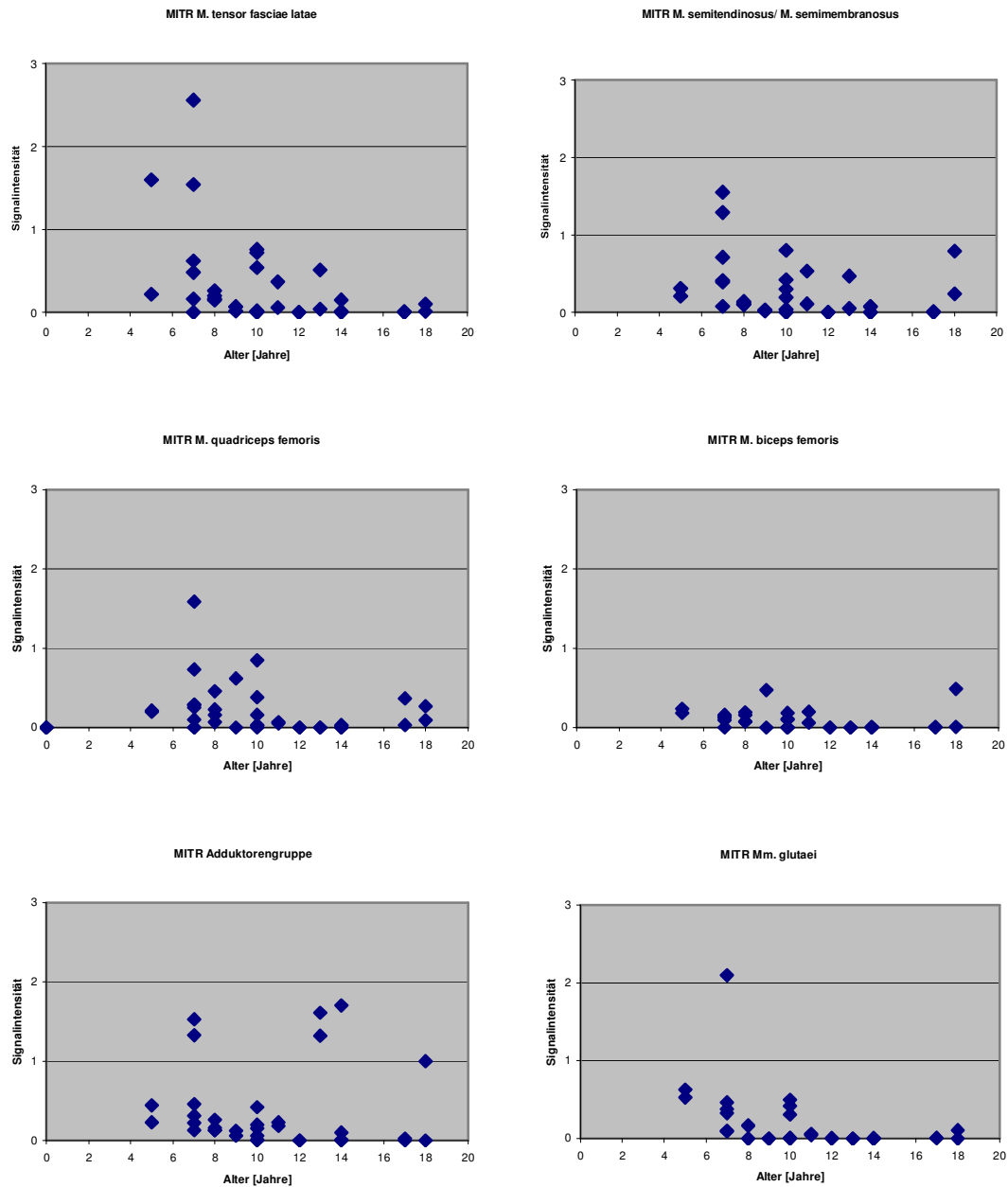


Abbildung 34:

Die mittlere Anreicherungs geschwindigkeit erreicht beim M. sartorius relativ hohe Signalintensitäten. Sie liegt bei zwei Patienten unter acht Jahren bei einer Signalintensität über 2, bei einem 11- und einem 13-Jährigen über 1. Ansonsten weisen die Patienten geringere Signalintensitäten auf, einige davon Messwerte um die Null.

Der M. gracilis zeigt wenig Korrelation mit dem Alter. Insgesamt zeigen sich hier wieder die höchsten Messwerte mit einer eher zu- als abnehmenden Tendenz bei

zunehmendem Alter. Zugunsten der besseren Übersicht werden zwei Werte um die 4 bei einem sieben- und einem zwölfjährigen Patienten nicht abgebildet.

Beim M. tensor fasciae latae erkennt man eine abnehmende Tendenz mit zunehmendem Alter. Bei einem Fünf- und einem Siebenjährigen treten noch Signalintensitäten deutlich über 1 auf, bei den über Zehnjährigen liegen bis auf zwei Ausnahmen alle Messwerte nahe 0.

Beim M. semitendinosus/M. semimembranosus zeigen sich bei allen Patienten bis auf einen Siebenjährigen Signalintensitäten zwischen 0 und 1.

Die mittleren Anreicherungsgeschwindigkeiten stellen sich beim M. quadriceps femoris bis auf einen Ausnahmewert durch Signalintensitäten kleiner 1 dar. Die über Zehnjährigen weisen ausnahmslos Werte unter 0,5 auf.

Beim M. biceps femoris liegen selbst die Signalintensitäten der Jüngeren unter 0,5. Es ist dennoch eine leicht abnehmende Tendenz bei zunehmendem Alter erkennbar, wobei auch hier der 18-Jährige wieder eine Ausnahme darstellt.

Die Adduktorengruppe demonstriert keine deutliche Tendenz. Auch ein 13- und ein 14-jähriger Patient präsentiert noch hohe Messwerte deutlich über 1.

In den Mm. glutei weisen die Patienten bis zu zehn Jahren zum Teil noch klare Signalintensitäten auf, die MITR der Älteren zeigt jedoch kaum noch Signalintensität.

### **Zusammenfassung:**

Die MITR gibt die mittlere Anreicherungsgeschwindigkeit zwischen Startpunkt und Zeitpunkt mit der höchsten Signalintensität an. Hierbei wurden Signalintensitäten zwischen 0 und 3 erreicht, wobei der M. sartorius und M. gracilis erneut die höchsten Werte aufwiesen. Diese beiden zeigten weniger Korrelationen mit dem Alter, der M. gracilis verfügte sogar eher über eine zu- als eine abnehmende Tendenz. Die geringsten Signalintensitäten wies der M. biceps femoris auf, der schon bei den jungen Patienten niedrige Werte zeigte und ebenfalls kaum Korrelation mit dem Alter demonstrierte.

Dieser Parameter zeigt zwar Übereinstimmungen mit 3.1.2 und den Tatsachen der selektiven Muskelatrophie, die Signalintensitäten sind jedoch sehr niedrig und aus diesem Grund zur Muskelevaluation weniger als die bisher genannten Muskeln geeignet.

## 4 Diskussion

### 4.1 Einleitung

Die Muskeldystrophie vom Typ Duchenne (DMD) ist die häufigste und schwerwiegendste Form der erbten Muskeldystrophien charakterisiert durch progressive Zerstörung der Skelettmuskeln und anschließenden Ersatz durch Fett- und Bindegewebe. Das rasche Fortschreiten der Erkrankung und der frühe Tod aufgrund kardialen oder respiratorischen Muskelversagens erfordern eine optimale diagnostische Leistungsfähigkeit zur Einschätzung des Krankheitsstadiums und Bewerkstelligung der adäquaten Behandlung. Nicht zuletzt aufgrund der Tatsache, dass eine kurative Therapie bis heute unentdeckt blieb (Radley, De Luca et al. 2007) und neue Behandlungsmöglichkeiten Hoffnung versprechen, wächst das Bedürfnis nach einer nichtinvasiven Bildgebung zur Bewertung der Therapieresultate. Aufgrund der fehlenden Strahlenexposition und ihrer Nichtinvasivität bei gleichzeitig präziser Detektion von Pathologien hat sich die In-vivo-MRT auf dem Gebiet der DMD-Forschung einen festen Platz erobert (Beckmann, Mueggler et al. 2001). Es ist notwendigerweise von großem Wert an der Optimierung dieses diagnostischen Verfahrens zu arbeiten, wobei die umfassende Beurteilung einzelner erkrankter Muskeln im Rahmen der statischen und der dynamischen MRT eine bedeutende Rolle spielen kann. Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich erstmalig anhand der definierten Oberschenkelmuskeln von 21 DMD-Patienten mit der Bestimmung prozentualer Fettanteile in der statischen MRT und der Entdeckung geeigneter funktioneller Parameter in der dynamischen MRT. Durch die prozentuale Fettbestimmung wurden so ein Seitenvergleich der Extremitäten sowie ein Vergleich der Relaxationszeiten ermöglicht. Aufgrund der unterschiedlichen Altersklassen der Patienten konnten des Weiteren Korrelationen zum Alter und damit zum Fortschreiten der Erkrankung aufgedeckt werden. Die computerbasierte Auswertung von SI-Kurven über eine ROI-basierte Parameterbestimmung erlaubte semiquantitative Aussagen zur Muskelperfusion. Da die Kurven die durchblutungsabhängige Pharmakokinetik in ausgewählten Muskelarealen des Oberschenkels darstellen korrelieren die aus den Kurveninformationen errechneten Parameter direkt mit der jeweiligen Muskelperfusion.



## 4.2 Statische MRT und prozentuale Fettbestimmung

Da im Verlauf der DMD aufgrund von Dystrophinmangel zerstörtes Muskelgewebe durch Fett- und Bindegewebe ersetzt wird, sind Messungen der Veränderungen der Körperkompartimente von großer Bedeutung. Aufgrund der Tatsache, dass nicht nur das subkutane Fettgewebe, sondern vor allem auch durch Fettgewebe ersetztes Muskelgewebe zunimmt, war die akkurate Quantifizierung der Körperfettanteile bei DMD-Patienten lange ein zentrales Problem. Dass gerade die Menge des intramuskulären Fettanteils ein akkurater Marker für den Fortschritt der DMD-Erkrankung ist, wurde 1995 dokumentiert (Dubowitz, V., 1995). Dennoch konnte im gleichen Jahr eine Studie, die besagte, dass pharmakologische Intervention mit Prednison Muskelanteile regeneriere, aufgrund technischer Limitationen der Fettanteilsbestimmung nicht eindeutig bestätigt werden (Rifai, Welle et al. 1995). Muskel-, Fett und Knochenmassen waren zunächst mit der Dual-Röntgen-Absorptiometrie eingeschätzt worden (Kanda, Fujii et al. 1994), die jedoch keine Differenzierungen zwischen subkutanem und intramuskulärem Fettgewebe zuließ (Leroy-Willig, Willig et al. 1997). Übliche anthropometrische Methoden, die ausschließlich das subkutane Fett identifizierten, waren bei DMD-Patienten völlig ungeeignet, auch wenn sie beim Diabetiker (Spotti, Librenti et al. 1993) oder Patienten mit chronischem Nierenversagen (Abrahamsen, Hansen et al. 1996) ausreichten.

Aufgrund des hohen und spezifischen Signals der Fett-Triglyzerid-Protonen besonders in der T1-Relaxationszeit, wo Fett hell erscheint, galt die MRT schon lange als zuverlässige Methode der Fetterkennung (Bottomley, Hardy et al. 1987). Nachdem die MRT als Ganzkörperbildtechnik als zuverlässige Methode der Fetterkennung deklariert worden war (Ross, Shaw et al. 1993) widmete sich Anne Leroy-Willig 1997 erstmals einer akkuraten und totalen Quantifizierung der Ganzkörper-Fettanteile von DMD-Patienten unter Berücksichtigung der intramuskulären Fettanteile. Mit automatisierten und manuellen Hilfsmitteln beschrieb sie im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant höhere Fettanteile ( $p < 0,05$ ), die vor allem auf die intramuskulären Fettanteile ( $p < 0,001$ ) zurückzuführen waren (Leroy-Willig, Willig et al. 1997). In Bezug auf die subkutane Fettmasse unterschieden sich die neun Probanden unterschiedlichen Alters kaum, was die Bestätigung lieferte, dass Fettgewebsinfiltration in erster Linie mit Muskelatrophie einhergeht und deren Berechnung eine wertvolle Alternative zu den klassischen anthropometrischen Methoden darstellt.

Im Jahr 2000 nutzte eine weitere Studie die Ganzkörper-MRT-Technik zur Fettanteilsbestimmung, dieses Mal in Kombination mit der Cavalieri-Methode. Diese Methode besagt, wie man aus bestimmten Teilinformationen eines räumlich komplizierten Objekts dessen Volumen berechnet, wobei Abstand der Schnitte, Schichtdicke und ein Satz zweidimensionaler, parallel geführter Schnitte bekannt sein müssen, was bei der MRT erfüllt ist. Unter Verwendung axialer T1w-Spinochoresequenzen wurde in dieser Studie die Volumenverteilung im Vergleich zu Kontrollpersonen ermittelt. Das Ergebnis der Studie zeigte einen etwa zwölfprozentig höheren Fettanteil bei den vier DMD-Patienten und die Methode wurde als direkt, effizient und mathematisch fehlerfrei gewertet (Gong, Phoenix et al. 2000). Die Notwendigkeit komplexer mathematischer Formeln war allerdings als nachteilig zu werten.

Pichiecchio et al. stellten 2002 ein weiteres MRT-Protokoll zur Quantifizierung der Fettmassen auf, charakterisiert durch eine kurze Aufnahmezeit und gute Reliabilität. (Pichiecchio, Uggetti et al. 2002). Die T1w-gewichteten Sequenzen von neun DMD-Patienten wurden in eine unabhängige Arbeitsstation überführt, wo Ganzkörpervolumen und Fettgewebsvolumen manuell berechnet werden konnten. Auch hier wurden höhere Fettanteile als in der Kontrollgruppe identifiziert. Im Vergleich zu anthropometrischen Evaluierungen präsentierten sich im MRT-Protokoll signifikant höhere Fettmassen ( $p < 0,001$ ), was die MRT als effiziente Methode der Fetterkennung bestärkte. Ein Einsatz als Ganzkörperbildtechnik zur Quantifizierung des totalen Körperfettanteils bei Patienten mit muskuloskelettalen Erkrankungen wurde jedoch erst mit Einführung der Tischverschiebetechnik und Verwendung einer sogenannten Phased-array-Spule ermöglicht (Lenk, Fischer et al. 2004).

Obwohl frühere Studien Fettanteilsberechnungen für Einzelregionen des Körpers bei DMD-Patienten befürworteten (Gong, Phoenix et al. 2000) und MRT-Studien auch schon zur Detektion (Murphy, Totty et al. 1986; Schreiber, Smith et al. 1987) und Quantifizierung (Phoenix, Betal et al. 1996) von Fettanteilen in erkranktem Muskel verwendet worden waren, war keine der bisherigen Studien für die prozentuale Fettbestimmung von definierten Oberschenkelmuskeln angewandt worden. Eine kürzlich veröffentlichte Studie (Wren, Bluml et al. 2008) berechnete erstmalig prozentuale Fettanteile mit Hilfe der Drei-Punkt-Dixon-MRT im M. quadriceps bei neun DMD-Patienten, wobei das Augenmerk auf den Vergleich mit der klinischen Symptomatik gerichtet war. Hierbei zeigten sich deutlichere Korrelationen ( $p < 0,05$ ) als

zwischen der klinischen Symptomatik und der manuellen Kraftmessung ( $p=0,07$ ) beziehungsweise der isokinetischer Kraftmessung durch den Dynamometer ( $p=0,54$ ).

Die vorliegende Arbeit präsentiert nun mit Hilfe des Programms Mipav prozentuale Fettmessungen markierter Regionen (ROIs) definierter Oberschenkelmuskeln bei 17 von 21 DMD-Patienten (aufgrund von Schwierigkeiten in der Datenverarbeitung konnten die Aufnahmen von vier Patienten nicht evaluiert werden). Dies hat zum Vorteil, dass ein besseres Verständnis der Entwicklung intramuskulärer Veränderungen ermöglicht wird und selektive bzw. asymmetrische Muskelveränderungen durch Seitenvergleich aufgedeckt werden können. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit durch Berücksichtigung des Patientenalters Korrelationen der Veränderungen einzelner Muskeln zum Alter zu detektieren.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie konnten zeigen, dass sich im Vergleich zwischen den Fettanteilen des linken und des rechten Oberschenkels (3.1.1) sowohl in den T1- als auch in den T2-gewichteten Sequenzen hohe Korrelationen präsentierten. Dies verdeutlichen die Zusammenfassungen aller Muskeln in Abbildungen 13-16. Die geringfügig höheren Fettanteile in der linken Extremität um etwa 3,6 % in der T1-Messung und etwa 3,5 % in der T2-Messung wurden als sehr geringe und nicht signifikante Differenzen gewertet. Somit präsentierten die 17 DMD-Patienten einen weitestgehend symmetrischen Muskelabbau, was die These der Entwicklung einer symmetrischen Muskelschwäche bestätigt. In früheren Studien vermutete Assymetrien einiger Muskeln in auf Morphologie ausgerichteten MRT-Evaluierungen (Liu, Jong et al. 1993) konnten nicht festgestellt werden. Legt man den Mechanismus zugrunde, dass stärker belastete Muskelfasern rascher dystroph werden (Mortier, W., 1994), hätte man bei einer Mehrheit von Rechtshändern in der Allgemeinheit vermuten können, dass auch bei diesem Patientenkollektiv die Muskeln der linken Extremität länger verschont bleiben. Dies konnte bei sogar leicht höheren Fettanteilen in den Muskeln des linken Oberschenkels in unserem Patientenkollektiv nicht bestätigt werden. Die linearen Regressionen wiesen gute Übereinstimmung mit den erhobenen Messwerten auf. Aufgrund der geringen Patientenzahl wäre es jedoch erstrebenswert, diese Ergebnisse mit einem größeren Patientenkollektiv zu validieren.

In der Gegenüberstellung der Relaxationszeiten T1 und T2 (3.1.2) zeigten sich ebenfalls keine deutlich unterschiedlichen Fettanteile, was die Zusammenfassungen aller Muskeln in Abbildung 18 und 19 verdeutlichen. Mit Steigungswerten von 0,99 in den Muskeln

der linken und 0,99 in den Muskeln der rechten Extremität präsentierten sich die Fettanteile in den T1-gewichteten Sequenzen etwas höher als in den T2-gewichteten Sequenzen. Dies wurde jedoch als vernachlässigbar geringe Differenz gewertet. Auch in der Evaluation der einzelnen Muskeln (Abbildung 20) ließen sich keine deutlichen Differenzen zwischen den Relaxationszeiten nachweisen, wobei der M. gracilis mit einem Steigungswert von 0,87 die geringste Korrelation präsentierte. Vermutungen, der Fettanteil könnte durch den höheren Bildkontrast in den T1-gewichteten Sequenzen besser bestimmt werden, konnten in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden, da in der T2-gewichteten Sequenz vergleichbare Ergebnisse erhoben worden waren. Die niedrigen T2-Werte wurden auch 1999 am Mäusemodell evaluiert, wobei man sie als Folge der höheren Protonendichte interpretierte (Dunn and Zaim-Wadghiri 1999). Die niedrigen T1-Werte erklärt man sich durch den hohen Fettanteil (Huang, Y., et al. 1994). Steigungen und Regressionskoeffizienten (siehe Tabelle 4) bestätigen die Aussage der hohen Korrelation zwischen den Relaxationszeiten.

Angesichts dieser Ergebnisse können prozentuale Fettanteile sowohl in der T1- als auch in der T2-Gewichtung mit vergleichbaren Ergebnissen beurteilt werden. Diese Aussage sollte jedoch ebenfalls mit einem größeren Patientenkollektiv validiert werden. Erwähnenswert ist außerdem die Empfehlung, dass neben den T1-Sequenzen stets auch die T2-Sequenzen zur exakten Beurteilung des Muskelzustandes herangezogen werden sollten, da diese das Frühstadium der DMD mit Ödemen und Entzündungen sehr viel besser zur Sicht bringen (Mercuri, Pichiecchio et al. 2007).

Der letzte Teil (3.1.3) der Analyse der statischen MRT beschäftigte sich mit möglichen Alterskorrelationen der Fettanteile der einzelnen Muskeln und Muskelgruppen der DMD-Patienten unterschiedlichen Alters. Schon in vorherigen Studien waren über auf Morphologie ausgerichtete MRT-Auswertungen Korrelationen des intramuskulären Fettanteils zu Patientenalter oder Krankheitszustand entdeckt worden (Liu, Jong et al. 1993; Wren, Bluml et al. 2008, Dubowitz, V., et al. 1995). Diese Tatsache ließ sich mit der prozentualen Fettbestimmung in dieser Arbeit bestätigen. Sowohl in der T1- als auch in der T2-Relaxationszeit (Abbildungen 21 und 22) zeigten die älteren Probanden meist höhere Fettanteile. Zwischen den einzelnen Muskeln beziehungsweise Muskelgruppen ließen sich jedoch deutliche Differenzen erkennen (Abbildung 23 -30). So wiesen der M. gracilis und der M. sartorius die schwächsten Alterskorrelationen mit relativ geringen prozentualen Fettanteilen bei den älteren DMD-Patienten auf. Auch

diese Ergebnisse decken sich mit früheren Studienergebnissen, die besagen, dass sich in den verschiedenen Muskeln unterschiedliche Krankheitsstadien zeigen. So ließen bereits 1993 MRT-Aufnahmen von 29 DMD-Patienten erkennen, dass *M.gracilis*, *M.sartorius* und schließlich *M.semitendinosus* und *M.semimembranosus* in absteigender Reihenfolge verschonter als andere Muskeln blieben (Liu, Jong et al. 1993). Auch zeigten sich im Rahmen von CT-Aufnahmen die niedrigsten Signale im *M. Gluteus maximus* und in der Adduktorengruppe, gefolgt von *M. quadriceps*, *M. rectus femoris* und *M. biceps femoris* (Liu, M., et al 1993) was sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit deckt.

Bei einem Verlust an Muskelmasse von 4 % / Jahr (Hosking, Bhat et al. 1976) ist die genaue Quantifizierung des Muskelverlustes und der Zunahme des Fettgewebes bei DMD-Patienten sehr wichtig (Lenk, Fischer et al. 2004). Die Bedeutung des Fettanteils als wertvoller Marker des Krankheitszustandes wird durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigt.

Abschließend kann man sagen, dass die Fettmessungen mit Hilfe von Mipav eine einfache und akkurate Methode darstellen, um Fettanteile einzelner Muskeln zu identifizieren und zu quantifizieren.

### **4.3 Dynamische MRT und Funktionsparameter**

In Tierversuchen mit an DMD erkrankten Mäusen konnte im Jahr 2000 gezeigt werden, dass die DCE-MRT im Vergleich zur statischen MRT präzisere Informationen über Lokalisation, Ausmaß und Mechanismus eines Muskelschadens liefern kann (Straub, Donahue et al. 2000). Die bislang auf Morphologie und Makrozirkulation ausgerichtete radiologische Diagnostik wird so komplementär durch funktionelle Parameter der Mikrozirkulation ergänzt (Leppek, Hoos et al. 2004). Deshalb ist es im Hinblick auf muskuloskelettale Erkrankungen von Bedeutung die Etablierung dieses funktionell orientierten diagnostischen Verfahrens an Muskulatur zu erlangen. Als Wegbereiter der DCE-MRT an Muskulatur gelten die für die Hirnperfusion (Kikuchi, Murase et al. 2002) und Tumoren (Abdolmaleki, Buadu et al. 2001; Brix, Henze et al. 2001; Hayes, Padhani et al. 2002) am Menschen gut entwickelten Methoden und Modelle. Es wurden zusätzlich Anstrengungen unternommen, dieses Prinzip in der Herzdiagnostik zum Nachweis von ischämiebedrohtem Myokard zu nutzen (Knuesel, Nanz et al. 2003). Die Standardisierung der DCE-MRT an peripherer Muskeldurchblutung befindet sich nach wie vor im präklinischen Erprobungsstadium und ist Gegenstand aktueller Studien. In einer Pilotstudie wurden beispielsweise mit Hilfe der DCE-MRT die Perfusionen vor und nach körperlicher Betätigung an Unterschenkeln gemessen und mit Hilfe von Dynavision ROI-basierte Parameter bestimmt, die durch Parameterbestimmung semiquantitative Aussagen zur Mikrozirkulation erlaubten (Leppek, Hoos et al. 2004). Es liegen bislang jedoch kaum Untersuchungen vor, die sich mit der DCE-MRT und Parameterbestimmung im Rahmen der DMD-Erkrankung beschäftigt haben. Neben der oben erwähnten Studie an Mäusen analysierte eine 2007 veröffentlichte Studie DCE-MRT-Aufnahmen von Golden Retriever Hunden, die an DMD erkrankt waren (Thibaud, Monnet et al. 2007). Hunde bieten das relevanteste Tiermodell, da aus anatomischer und klinischer Sicht viele Gemeinsamkeiten mit der menschlichen DMD-Erkrankung vorliegen (Shelton, G., D, Davies, K 2007). Das Ziel der Studie war die ROI-basierte Identifizierung von semiquantitativen Parametern zur Charakterisierung dystrophischen Muskels mit Hilfe einer speziellen Software (Straub, Donahue et al. 2000), wobei die KM-Anreicherungen über einen Zeitraum von zwei Stunden in T1-, T2- und fettgesättigten T1-gewichteten Sequenzen studiert und schließlich die Parameter errechnet wurden. Als signifikant erhöhte Parameter zeigten sich im

Vergleich zu gesunden Hunden hier das Anreicherungsverhältnis T2/T1, die T2-gewichtete Bildheterogenität und die maximale Signalanreicherung nach KM-Gabe.

Die vorliegende Arbeit beschreibt nun erstmals die semiquantitative Auswertung definierter Oberschenkelmuskeln an 16 DMD-Patienten (aufgrund Schwierigkeiten in der Datenverarbeitung konnten die Daten von fünf Patienten nicht evaluiert werden). Dazu wurden mithilfe des Programms Dynalab aus ROI-basierten Signalintensitäts-Zeitkurven Funktionsparameter errechnet.

Im Rahmen der Arbeit fiel auf, dass nicht alle definierten Parameter zu aussagekräftigen Ergebnissen führten. Die Parameter MaxSlope, MinSlope, Time-to-Peak und Mean-Transit-Time präsentierten keinerlei Korrelation zum Alter und wurden daher in dieser Arbeit nicht als relevante Parameter zur Evaluation dystrophischen Muskels diskutiert. Dies sollte jedoch aufgrund der kleinen Fallzahl und der möglichen Untersucher-abhängigen Messfehler in weiteren Studien verifiziert werden.

Eindeutige Korrelationen zum Alter der Probanden präsentierten jedoch die übrigen vier definierten Parameter: PeakEnhancement, Initial PE, Integral und MITR.

Der Parameter PeakEnhancement (Abbildung 31) beschreibt die maximale Signalintensität zu einem bestimmten Messzeitpunkt und präsentierte in der vorliegenden Arbeit bei den 16 DMD-Patienten Signalintensitäten bis 800. Der M. gracilis und der M. sartorius wiesen insgesamt die höchsten maximalen Anreicherungen auf. Sie zeigten des Weiteren die geringste Abnahme der maximalen Signalintensität bei höherem Alter der Probanden. Bei den übrigen Muskeln präsentierte sich die maximale Signalintensität sowohl insgesamt niedriger als auch mit deutlich geringeren Messwerten bei den älteren Patienten. Die insgesamt niedrigsten maximalen Signalintensitäten beanspruchten die Mm. glutei für sich, gefolgt vom M. biceps femoris. Folglich präsentierte der Parameter PeakEnhancement deutliche Alterskorrelationen sowie eindeutige Differenzen zwischen den einzelnen Muskeln. Dies deckt sich mit der Aussage früherer Studien, dass bestimmte Muskeln eher verschont bleiben, während andere einem rasanten Abbau unterliegen (Wren, Bluml et al. 2008, Dubowitz, V., et al. 1995, G.C. et al. 1993). Aufgrund dieser Übereinstimmung und guten Differenzierung mit hohen Signalintensitäten kann der Parameter PeakEnhancement zur Evaluation dystrophischen Muskels eingesetzt werden. Da der Parameter über die gesamte Messzeit berechnet wird, ist er im postinitialen Verlauf Schwankungen ausgesetzt. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit einer initialen Berechnung des Parameters, des so genannten Initial PE (Abbildung 32). Auch hier

zeigte der M. gracilis gefolgt vom M. sartorius die höchsten Signalintensitäten mit leicht abnehmender Tendenz bei zunehmendem Alter der Patienten. Die Mm. glutei und der M. biceps femoris offenbarten hingegen die niedrigsten maximalen Signalanreicherungen, wobei die älteren Probanden kaum noch relevante Anreicherungen aufwiesen. Das Initial PE präsentierte somit insgesamt sehr ähnliche Resultate bei etwas geringeren Signalintensitäten mit Messwerten zwischen 0 und 500. Er ist als funktioneller Parameter zur Einschätzung des Muskelzustandes ebenso geeignet. Aufgrund der höheren Signalintensitäten bei gleichzeitig akkurater Evaluation erlaubt der Parameter peakEnhancement allerdings etwas präzisere Differenzierungen der einzelnen Ergebniswerte.

Der definierte Parameter Integral dient als Maß für den Blutfluss, wobei Signalintensitäten zwischen 0 und 600000 erreicht wurden (Abbildung 33). Der M. gracilis wies die deutlichste Perfusion bei Werten bis zu 600000 auf, wobei auch bei den älteren Patienten die Durchblutung teilweise noch deutlich zu erkennen war. Eine gute Durchblutung, auch in den Messungen der älteren Patienten, präsentierten außerdem der M. sartorius und der M. semitendinosus/M. semimembranosus. Steile Abnahmen der Perfusion bei höherem Patientenalter wiesen hingegen der M. biceps femoris und die Mm. glutei auf, gefolgt vom M. quadriceps femoris und dem M. tensor fasciae latae. Der Parameter Integral präsentierte somit ebenfalls Übereinstimmung sowohl mit den prozentualen Fettberechnungen der Arbeit (3.1.3) als auch mit den Theorien der selektiven Muskelbetroffenheit bei DMD (Wren, Bluml et al. 2008, Dubowitz, V., et al. 1995, G.C. et al. 1993). Der Blutfluss zeigte dabei sehr hohe Signalintensitäten und große Differenzen zwischen den einzelnen Signalintensitäten der verschiedenen Patienten, was die akkurate Einschätzung des Muskelzustandes erleichtert. Als Maß für den Blutfluss beschreibt dieser Parameter ein wichtiges Kriterium des dystrophischen Muskels und ist zur Einschätzung der Muskeln von DMD-Patienten unbedingt geeignet.

Der Parameter MITR gibt die mittlere Anreicherungs geschwindigkeit bis zu einem Maximalwert der KM-Anreicherung wieder. Es zeigten sich hier Messwerte der Signalintensitäten zwischen 0 und 3 (Abbildung 34). Auch dieser Parameter wies abnehmende Signalintensitäten bei zunehmendem Alter auf, wobei der M. sartorius und der M. gracilis die höchsten Anreicherungs geschwindigkeiten und die geringsten Alterskorrelationen im Vergleich zu den restlichen Muskeln präsentierten. Dieser Parameter zeigte ebenso Übereinstimmungen mit den Theorien der selektiven



Muskelatrophie (Wren, Bluml et al. 2008, Dubowitz, V., et al. 1995, G.C. et al. 1993). Ein Nachteil stellt jedoch die Tatsache dar, dass sich nur sehr geringe Signalintensitäten und folglich nur geringe Differenzen zwischen den Signalintensitäten der einzelnen Muskeln zeigen. Dies erschwert die akkurate Einschätzung und Differenzierung der Muskelperfusion, womit er als Parameter nicht ganz so gut geeignet ist.

Die vier statistisch ausgewerteten Parameter präsentierten deutliche Alterskorrelationen sowie Differenzen zwischen den einzelnen Muskeln, womit sie sich mit den Ergebnissen der Fettbestimmung (3.1) und den Ergebnissen früherer Studien decken. Diese besagen, dass die einzelnen Muskeln einem unterschiedlich schnellen Muskelabbau unterworfen sind (Wren, Bluml et al. 2008, Dubowitz, V., et al. 1995, G., C., et al. 1993). Die vorliegende Studie bestätigt diese Behauptungen semiquantitativ auf Basis der Parameterbestimmung. Dadurch besteht die Möglichkeit Signalintensitäts-Zeitkurven präziser zu beurteilen und die einzelnen Muskeln der DMD-Patienten auf noninvasive Weise exakter und ganzheitlicher zu charakterisieren.

Aufgrund der Ergebnisse dieser Arbeit können PeakEnhancement, InitialpE, Integral und MITR als wertvolle Parameter zur Optimierung der diagnostischen Leistungsfähigkeit gewertet werden. Aufgrund der sehr geringen Signalintensitäten erlaubt der Parameter MITR als Maß für die mittlere Anreicherungs geschwindigkeit jedoch weniger deutliche Differenzierungen zwischen den einzelnen Muskeln und steht in der Bedeutung den anderen drei Funktionsparametern hinten an. PeakEnhancement, Initial PE und vor allem der Integral sind zur Einschätzung dystrophischen Muskels von DMD-Patienten jedoch unbedingt geeignet. Dem Parameter Integral kommt dabei als Maß für den Blutfluss, der sich bei dystrophischem Muskeln verringert, besondere Bedeutung in der diagnostischen Leistungsfähigkeit zu. Er kann mit Signalintensitäten bis zu 600 000 die einzelnen Muskeln hervorragend kennzeichnen und differenzieren.

Dennoch liegen die Limitationen dieser Untersuchungen sicherlich in der geringen Zahl der an der Studie teilgenommenen Patienten, und darüber hinaus dem Fehlen der Patienten, die aufgrund von Schwierigkeiten in der Datenverarbeitung nicht in die Studie mit aufgenommen werden konnten. Deshalb sollten die Ergebnisse mit größeren Fallzahlen evaluiert werden.

Abschließend kann man sagen, dass die DCE-MRT durch ihre Nichtinvasivität und gute Beurteilung durch Funktionsparameter das Potenzial besitzt, etablierte klinische Verfahren zur Charakterisierung der muskulären Mikrozirkulation sowie die morphologisch orientierte Bildgebung der Makrozirkulation zu ergänzen. Dadurch wird eine genauere Einschätzung des Krankheitszustandes mit exakter Evaluation direkt am definierten Erfolgsorgan ermöglicht, was die Hoffnung auf eine Optimierung der Einschätzung zukünftiger Therapieoptionen eröffnet.

Dynalab stellte dazu in der vorliegenden Arbeit die notwendigen Module bereit und ermöglichte einen Beitrag zur weiteren Standardisierung der DCE-MRT. Diese Arbeit kann bestätigen, dass Dynalab eine einfache Bildbearbeitungssoftware darstellt, die in der Lage ist eine exakte KM-Analyse zu gewährleisten.

## 5 Zusammenfassung

Die Muskeldystrophie vom Typ Duchenne (DMD) ist eine schwerwiegende Form der erbten Muskeldystrophien für die bislang eine kurative Therapie unentdeckt blieb und der frühe Tod aufgrund kardialen oder respiratorischen Muskelversagens meist Mitte der zweiten Lebensdekade auftritt. Aufgrund aussichtsreicher neuer Therapieoptionen war das Ziel der vorliegenden Studie über Auswertungen von statischen und dynamischen MRT-Aufnahmen eine Optimierung der diagnostischen Leistungsfähigkeit für die Gewährleistung einer optimalen Behandlung zu erlangen.

An der Studie nahmen 21 DMD-Patienten teil, die sich in der Zeit von Dezember 2003 bis November 2004 statischen und dynamischen MRT-Untersuchungen unterzogen. Davon konnten 17/21 in der statischen MRT und 16/21 in der dynamischen MRT retrospektiv evaluiert werden.

Für die beidseitige Analyse wurden zunächst acht Oberschenkelmuskeln beziehungsweise Muskelgruppen definiert. Die Untersuchungen gliederten sich schließlich in zwei Teile:

1. Mit Hilfe der statischen MRT-Sequenzen und dem Bildbearbeitungsprogramm Mipav wurden in definierten VOI-basierten Regionen der einzelnen Oberschenkelmuskeln in den T1- und den T2- gewichteten Sequenzen prozentuale Fettanteile berechnet. Im Anschluss wurden die Körperseiten und die Relaxationszeiten (T1/T2) miteinander verglichen sowie eine mögliche Korrelation mit dem Alter der Patienten evaluiert.

2. Mit Hilfe der KM-Anreicherung in den dynamischen MRT-Sequenzen wurden im Rahmen von definierten ROI-basierten Regionen der einzelnen Oberschenkelmuskeln Signalintensitäts-Zeitkurven erstellt und mit deren Hilfe Funktionsparameter ermittelt, wofür Dynalab die notwendigen Module bereitstellte.

Im Anschluss wurden die Parameter auf ihre Eignung als diagnostische Marker geprüft.

Die Ergebnisse konnten zeigen, dass sowohl im Vergleich der Fettanteile der Körperseiten als auch im Vergleich der Relaxationszeiten hohe Korrelationen auftreten. Demnach können Muskelbeurteilungen durch prozentuale Fettbestimmungen bei DMD-Patienten unabhängig von Körperseite oder Relaxationszeit evaluiert werden.

Des Weiteren wurden eindeutige Korrelationen des Fettanteils der einzelnen Muskeln mit dem Patientenalter ermittelt. Dabei stellte sich bei höherem Alter der Patienten eine progressive Muskelzerstörung mit selektiver Schonung bestimmter Muskeln dar, im Besonderen des M. gracilis und des M. sartorius. Dies deckt sich mit Ergebnissen früherer Studien, wodurch der Fettanteil als wertvoller Marker des Krankheitszustandes bei DMD-Patienten bestätigt werden konnte.

Im Rahmen der dynamischen MRT wiesen die definierten Parameter PeakEnhancement, InitialPE, Integral und MITR deutliche Alterskorrelationen mit abnehmenden Signalintensitäten bei den älteren Patienten auf. Diese zeigten sich in den verschiedenen Muskeln in unterschiedlicher Ausprägung, wobei M. gracilis und M. sartorius auch hier die geringste Signalabnahme bei zunehmendem Patientenalter präsentierten. Dadurch können diese Parameter als geeignete Funktionsparameter gewertet werden, die imstande sind direkt am Erfolgsorgan den jeweiligen Muskel akkurat zu charakterisieren und somit etablierte klinische Verfahren der Beurteilung der muskulären Mikrozirkulation zu ergänzen. Aufgrund der geringen Signalintensitäten und folglich geringen Differenzen der einzelnen SI-Werte der einzelnen Muskeln des Parameters MITR wird eine akkurate Einschätzung und Differenzierung jedoch erschwert, weshalb peakEnhancement, InitialPE und Integral präzisere Aussagen liefern können. Dem Parameter Integral kommt dabei als Maß für den Blutfluss, der sich bei dystrophischem Muskeln verringert, besondere Bedeutung in der diagnostischen Leistungsfähigkeit zu. Er kann mit hohen Signalintensitäten die einzelnen Muskeln hervorragend kennzeichnen und differenzieren.

Die Analyse der statischen und dynamischen MRT bei DMD-Patienten ist somit in der Lage, nichtinvasiv eine exakte Analyse von definierten Muskelregionen zu ermöglichen und auf diese Weise ein ganzheitlicheres Bild vom Ausmaß der Erkrankung zu liefern. Durch die in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Verfahren können der Schädigungsgrad besser eingeschätzt, der Krankheitsverlauf beobachtet und Biopsien besser geplant werden. Nicht zuletzt können sie zur Bewertung von neuen Therapien der DMD-Forschung dienen, womit eine Optimierung der diagnostischen Leistungsfähigkeit gewährleistet wäre. Besonders die dynamische MRT scheint ein vielversprechendes Instrument zu sein um Stadien der Erkrankung frühzeitig zu erkennen. Es ist zu erwarten, dass sie sich im klinischen Alltag weiter durchsetzen wird.

## Summary

The muscular dystrophy Duchenne (DMD) is a severe illness of inherited muscular dystrophies, which typically causes early death by cardiac and respiratory muscle failure in the third decade of life and for which, until recently, a curative therapy has remained undiscovered.

Due to new promising possibilities therapies the aim of the present study was to achieve an improvement of the diagnostic efficiency for warranty of optimal treatment by analyzing of static and dynamic patterns.

21 patients with DMD participated in the study, each of whom underwent the static and dynamic analysis in the time from December 2003 until November 2004. Among these 17/21 in the static and 16/21 in the dynamic MRI could be retrospectively evaluated.

Eight thigh-muscles and/or muscle groups were initially defined for the analysis on both sides. The examinations were divided into two parts:

1. Fat percentage rates were calculated with the help of static MRI-sequences and the graphic editing program Mipav in VOI-based regions of the individual thigh-muscles in T1- and T2-weighted sequences. Left and right sides and relaxation times were compared as well as a potential dependence on patient age evaluated.
2. ROI-based Enhancement curves and parameters in the individual thigh-muscles were determined with the help of the contrast agent-enhancement in the dynamic sequences, for which Dynalab provided the necessary modules.

The parameters were checked for their adequacy as diagnostic markers.

The results show high correlations between both the comparative fat rates of the thighs and the comparative relaxation times (T1/T2).

Muscle evaluation by percentage calculation of the fat rates can thus be evaluated independently from side and relaxation time.

Furthermore clear correlations between fat mass and patients' age have been determined, which means that the fat mass can be confirmed as a useful marker of the actual situation of the illness. It manifested as progressive muscular destruction with selective protection of separate muscles, in particular the M. gracilis and the M. sartorius, followed by M. semitendinosus/M.semimembranosus.

In the results of the dynamic MRI the defined parameters PeakEnhancement, InitialPE, Integral and MITR demonstrated considerable correlation with age, exhibiting dwindling signal intensity in the older patients. This signal intensity was shown in the different muscles in different value. Again, M.gracilis and M.sartorius showed the highest signal intensities with the least signal decrease with increasing patients' age. Therefore, these four parameters can be valued as adequate functional parameters, which have the ability to characterise the particular muscle accurately and directly within the organ and to consequently replace established clinical methods of assessment of muscular microcirculation. Due to low signal intensities and subsequent marginal differences of the individual SI-values of the individual muscles of the parameter MITR, an accurate estimation and differentiation is hindered, for which reason PeakEnhancement, InitialPE und Integral provide more precise statements than the defined parameter MITR. The parameter Integral which decreases in dystrophic muscles is of remarkable significance for the perfusion in a diagnostic capacity. With signal intensities up to 600 000, this parameter can outstandingly characterize and differentiate the individual muscles.

Therefore the MRI is able to provide an exact analysis of certain muscle regions non-invasively and thus offer a more holistic image of the dimensions of the illness. Using the methods in the present study enables an accurate estimation of the severity of the illness, an opportunity to observe the progression and better plan biopsies. Finally, the methods used in the present study enable evaluations of new therapies in DMD-research, through which an improvement of diagnostic capability is made possible.

Especially the dynamic MRI seems to offer the opportunity to identify early the stage of the illness by semiquantitative analysis.

It is to be expected that this method will be put to use in clinical daily routine.

## 6 Literaturverzeichnis

Aartsma-Rus, A., M. Bremmer-Bout, et al. (2002). "Targeted exon skipping as a potential gene correction therapy for Duchenne muscular dystrophy." Neuromuscul Disord **12 Suppl 1**: S71-7.

Abdolmaleki, P., L. D. Buadu, et al. (2001). "Feature extraction and classification of breast cancer on dynamic magnetic resonance imaging using artificial neural network." Cancer Lett **171**(2): 183-91.

Abrahamsen, B., T. B. Hansen, et al. (1996). "Impact of hemodialysis on dual X-ray absorptiometry, bioelectrical impedance measurements, and anthropometry." Am J Clin Nutr **63**(1): 80-6.

Bazin, P. L., J. L. Cuzzocreo, et al. (2007). "Volumetric neuroimage analysis extensions for the MIPAV software package." J Neurosci Methods **165**(1): 111-21.

Beckmann, N., T. Mueggler, et al. (2001). "From anatomy to the target: contributions of magnetic resonance imaging to preclinical pharmaceutical research." Anat Rec **265**(2): 85-100.

Bloch, F. (1946). "Nuclear Induction." Phys. Rev. **460**

Bogdanovich, S., T. O. Krag, et al. (2002). "Functional improvement of dystrophic muscle by myostatin blockade." Nature **420**(6914): 418-21.

Bottomley, P. A., Hardy, C. J., et al. (1987) "A review of <sup>1</sup>H NMR relaxation in pathology: Are T1 and T2 diagnostic?" Med. Phys. **14**: 1-37

Boxler, K. and F. Jerusalem (1978). "Hyperreactive (hyaline, opaque, dark) muscle fibers in Duchenne dystrophy. A biopsy study of 16 dystrophy and 205 other neuronmuscular disease cases and controls." J Neurol **219**(1): 63-72.

Brix, G., M. Henze, et al. (2001). "Comparison of pharmacokinetic MRI and [18F] fluorodeoxyglucose PET in the diagnosis of breast cancer: initial experience." Eur Radiol **11**(10): 2058-70.

Cho, W. K., S. Ebihara, et al. (2000). "Modulation of Starling forces and muscle fiber maturity permits adenovirus-mediated gene transfer to adult dystrophic (mdx) mice by the intravascular route." Hum Gene Ther **11**(5): 701-14.

Courdier-Fruh, I., L. Barman, et al. (2003). "Detection of glucocorticoid-like activity in traditional Chinese medicine used for the treatment of Duchenne muscular dystrophy." Neuromuscul Disord **13**(9): 699-704.

Damadian, R., M. Goldsmith, et al. (1977). "NMR in cancer: XVI. FONAR image of the live human body." Physiol Chem Phys **9**(1): 97-100, 108.

Davies, K. E. and M. D. Grounds (2006). "Treating muscular dystrophy with stem cells?" Cell **127**(7): 1304-6.

Deconinck, N. and B. Dan (2007). "Pathophysiology of duchenne muscular dystrophy: current hypotheses." Pediatr Neurol **36**(1): 1-7.

Dubowitz, V., et al. (1995) "The muscular dystrophies. Muscle disorders in childhood, 2nd edn. Saunders, London, 51-53

Dunn, J. F. and Y. Zaim-Wadghiri (1999). "Quantitative magnetic resonance imaging of the mdx mouse model of Duchenne muscular dystrophy." Muscle Nerve **22**(10): 1367-71.

Engel, A., G., Yamamoto, M., Fischbeck, K., H., (1994) "Dystrophinopathies" Myology. McGraw Hill 1133-1178

Frascarelli, M., L. Rocchi, et al. (1988). "EMG computerized analysis of localized fatigue in Duchenne muscular dystrophy." Muscle Nerve **11**(7): 757-61.



Freund, A. A., R. H. Scola, et al. (2007). "Duchenne and Becker muscular dystrophy: a molecular and immunohistochemical approach." Arq Neuropsiquiatr **65**(1): 73-6.

Fujimori, K., Y. Itoh, et al. (2002). "Interleukin 6 induces overexpression of the sarcolemmal utrophin in neonatal mdx skeletal muscle." Hum Gene Ther **13**(4): 509-18.

Gong, Q. Y., J. Phoenix, et al. (2000). "Estimation of body composition in muscular dystrophy by MRI and stereology." J Magn Reson Imaging **12**(3): 467-75.

Gramolini, A. O., E. A. Burton, et al. (1998). "Muscle and neural isoforms of agrin increase utrophin expression in cultured myotubes via a transcriptional regulatory mechanism." J Biol Chem **273**(2): 736-43.

Hayes, C., A. R. Padhani, et al. (2002). "Assessing changes in tumour vascular function using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging." NMR Biomed **15**(2): 154-63.

Hosking, J. P., U. S. Bhat, et al. (1976). "Measurements of muscle strength and performance in children with normal and diseased muscle." Arch Dis Child **51**(12): 957-63.

Hussein, M. R., Hamed, S. A., et al. (2006) "The effects of glucocorticoid therapy on the inflammatory and Dendritic cells in muscular dystrophies". Int. J. Exp. Path. **87**: 451-461

Huang, Y., Majumdar, S., Genant, H., K., et al. (1994) "Quantitative MR relaxometry study of muscle composition and function in Duchenne muscular dystrophy" J Magn Reson Imaging **4**: 59-64

Ikezawa, M., N. Minami, et al. (1998). "Dystrophin gene analysis on 130 patients with Duchenne muscular dystrophy with a special reference to muscle mRNA analysis." Brain Dev **20**(3): 165-8.

Kanda, F., Y. Fujii, et al. (1994). "Dual-energy X-ray absorptiometry in neuromuscular diseases." Muscle Nerve **17**(4): 431-5.

Kikuchi, K., K. Murase, et al. (2002). "Quantitative evaluation of mean transit times obtained with dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging and with (133)Xe SPECT in occlusive cerebrovascular disease." AJR Am J Roentgenol **179**(1): 229-35.

Knuesel, P. R., D. Nanz, et al. (2003). "Characterization of dysfunctional myocardium by positron emission tomography and magnetic resonance: relation to functional outcome after revascularization." Circulation **108**(9): 1095-100.

Kominek-Zalewska, M., K. Czyzewski, et al. (1982). "[Diagnostic value of the creatine coefficient in progressive muscular dystrophy, duchenne type]." Neurol Neurochir Pol **16**(1-3): 49-53.

Lauterbur, PC., (1973). "Image foundation of induced local interactions: examples employing NMR." Nature **242**: 190-191

Lenk, S., S. Fischer, et al. (2004). "Possibilities of whole-body MRI for investigating musculoskeletal diseases." Radiologe **44**(9): 844-53.

Leppek, R., O. Hoos, et al. (2004). "MR-Imaging of lower leg muscle perfusion." Herz **29**(1): 32-46.

Leroy-Willig, A., T. N. Willig, et al. (1997). "Body composition determined with MR in patients with Duchenne muscular dystrophy, spinal muscular atrophy, and normal subjects." Magn Reson Imaging **15**(7): 737-44.

Liu, G. C., Y. J. Jong, et al. (1993). "Duchenne muscular dystrophy: MR grading system with functional correlation." Radiology **186**(2): 475-80.

Marini, A., M. L. Lorusso, et al. (2007). "Evaluation of narrative abilities in patients suffering from Duchenne Muscular Dystrophy." Brain Lang **102**(1): 1-12.

Mercuri, E., A. Pichiecchio, et al. (2007). "Muscle MRI in inherited neuromuscular disorders: past, present, and future." J Magn Reson Imaging **25**(2): 433-40.

Murphy, W. A., W. G. Totty, et al. (1986). "MRI of normal and pathologic skeletal muscle." AJR Am J Roentgenol **146**(3): 565-74.

Muscarella, L. A., M. R. Piemontese, et al. (2007). "Novel mutations of dystrophin gene in DMD patients detected by rapid scanning in biplex exons DHPLC analysis." Biomol Eng **24**(2): 231-6.

Nishiyama, A., Y. Takeshima, et al. (2007). "Two novel missense mutations in the myostatin gene identified in Japanese patients with Duchenne muscular dystrophy." BMC Med Genet **8**: 19.

Panteliadis, C., E. Karatza, et al. (2005). "[Congenital muscular dystrophy with laminin- $\alpha$ 2 deficiency in early infancy: diagnosis and long-term follow-up]." Klin Padiatr **217**(5): 281-5.

Phoenix, J., D. Betal, et al. (1996). "Objective quantification of muscle and fat in human dystrophic muscle by magnetic resonance image analysis." Muscle Nerve **19**(3): 302-10.

Pichiecchio, A., C. Uggetti, et al. (2002). "Quantitative MR evaluation of body composition in patients with Duchenne muscular dystrophy." Eur Radiol **12**(11): 2704-9.

Pradhan, S. (2007). "Shank sign in myotonic dystrophy type-1 (DM-1)." J Clin Neurosci **14**(1): 27-32.

Radley, H. G., A. De Luca, et al. (2007). "Duchenne muscular dystrophy: focus on pharmaceutical and nutritional interventions." Int J Biochem Cell Biol **39**(3): 469-77.

Purcell, E., M., Torrey, H., C., Pound, R., V., (1946) "Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid" Phys. Rev. **37**

Ren, Z., C. Zhou, et al. (2007). "Mutation and haplotype analysis for Duchenne muscular dystrophy by single cell multiple displacement amplification." Mol Hum Reprod **13**(6): 431-6.

Rifai, Z., S. Welle, et al. (1995). "Effect of prednisone on protein metabolism in Duchenne dystrophy." Am J Physiol **268**(1 Pt 1): E67-74.

Ross, R., K. D. Shaw, et al. (1993). "Adipose tissue distribution measured by magnetic resonance imaging in obese women." Am J Clin Nutr **57**(4): 470-5.

Schreiber, A., W. L. Smith, et al. (1987). "Magnetic resonance imaging of children with Duchenne muscular dystrophy." Pediatr Radiol **17**(6): 495-7.

Spotti, D., M. C. Librenti, et al. (1993). "Bioelectrical impedance in the evaluation of the nutritional status of hemodialyzed diabetic patients." Clin Nephrol **39**(3): 172-4.

Straub, V., K. M. Donahue, et al. (2000). "Contrast agent-enhanced magnetic resonance imaging of skeletal muscle damage in animal models of muscular dystrophy." Magn Reson Med **44**(4): 655-9.

Sugino, S., S. Fujishita, et al. (1989). "Molecular-genetic study of Duchenne and Becker muscular dystrophies: deletion analyses of 45 Japanese patients and segregation analyses in their families with RFLPs based on the data from normal Japanese females." Am J Med Genet **34**(4): 555-61.

Thibaud, J. L., A. Monnet, et al. (2007). "Characterization of dystrophic muscle in golden retriever muscular dystrophy dogs by nuclear magnetic resonance imaging." Neuromuscul Disord **17**(7): 575-84.

Voisin, V., C. Sebrie, et al. (2005). "L-arginine improves dystrophic phenotype in mdx mice." Neurobiol Dis **20**(1): 123-30.

Voit, T., P. Stuetgen, et al. (1991). "Dystrophin as a diagnostic marker in Duchenne and Becker muscular dystrophy. Correlation of immunofluorescence and western blot." Neuropediatrics **22**(3): 152-62.

Walter, G., L. Cordier, et al. (2005). "Noninvasive monitoring of gene correction in dystrophic muscle." Magn Reson Med **54**(6): 1369-76.

Wibawa, T., Y. Takeshima, et al. (2000). "Complete skipping of exon 66 due to novel mutations of the dystrophin gene was identified in two Japanese families of Duchenne muscular dystrophy with severe mental retardation." Brain Dev **22**(2): 107-12.

Worton, R. (1995). "Muscular dystrophies: diseases of the dystrophin-glycoprotein complex." Science **270**(5237): 755-6.

Wren, T. A., S. Bluml, et al. (2008). "Three-point technique of fat quantification of muscle tissue as a marker of disease progression in Duchenne muscular dystrophy: preliminary study." AJR Am J Roentgenol **190**(1): W8-12.

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Bds.	beidseits
Bzw.	beziehungsweise
CT	Computertomographie
DCE-MRT	Dynamische kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie
DMD	Duchenne muscular dystrophy
FS	Fat-saturated
InitialPE	Initial peakEnhancement
KM	Kontrastmittel
MITR	Maximum-Intensity-Time-Ratio
MRI / MRT	Magnetic resonance imaging / Magnetresonanztomographie
MR	Magnetic resonance / Magnetresonanz
MTT	Mean-Transit-Time
ROI	Region of interest
TTP	Time to peak
SI-Kurve	Signalintensitäts-Zeitkurve
VOI	Volume of interest

# Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei den Menschen bedanken, die mich in der Zeit meiner Dissertation unterstützt haben:

Mein Dank gilt zunächst Herrn **Prof. Dr. Dr. Johannes T. Heverhagen** für die Möglichkeit der Promotion und die gute Betreuung bei der Durchführung der Arbeit.

Meinem Freund **Jonas Hoffmann** danke ich besonders für seine Unterstützung und die Liebe, die er mir gibt und die mich in stressigen Zeiten immer wieder aufgebaut hat.

Meinen FreundInnen und KommilitonInnen danke ich für viele unvergessliche Stunden während des Studiums. **Anna Peter** danke ich zudem für Ihre Hilfe bei der Formatierung.

Für das geduldige Korrekturlesen bedanke ich mich bei meinem Onkel **Wolfgang Lenhardt** sowie meiner Tante **Beate Schmid**. Meinem Onkel **Rainer Schmidt** danke ich für seine Hilfestellung bei Computerfragen.

Mein allergrößter Dank gilt meiner gesamten Familie. Bei meinem Vater **Mathias Ullrich** sowie meinen Eltern **Elke Schmid** und **Jochen Schmid** möchte ich mich bedanken, dass sie mir das Studium ermöglicht haben, für das stete Vertrauen und Verständnis, dass sie mir entgegenbringen und für die emotionale Unterstützung in schwierigen Zeiten.

Außerdem bedanke ich mich bei meinen Geschwistern **Julia Schmid** und **Thilo Schmid** sowie **David Ullrich** und **Elisa Ullrich** für ihre liebenswerte Charaktere und ihre ansteckende Lebensfreude.

Meiner Großtante **Rose Schmid**, meiner Großmutter **Johanna Schmidt** und **Rüdiger Klauke** sowie meiner verstorbenen Großmutter **Johanna Schmid** danke ich für ihr Interesse und ihre Aufmerksamkeit. Hervorheben möchte ich meine Dankbarkeit für die fortwährende Unterstützung, die ich von meiner Großmutter **Veronika Schmidt** bekommen habe.

Ohne meine Familie wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

## **Verzeichnis der akademischen Lehrer**

Meine akademischen Lehrer an der Phillips Universität Marburg waren die Damen/Herren:

Aumüller, Barth, Basler, Baum, Becker, Beyer, Bien, Cetin, Christiansen, Czubayko, Dautl, Gemsa, Gerdes, Görg, Gudermann, Happle, Heeg, Hertl, Hofmann, Kern, Klenk, Klingmüller, Klose, Koolman, Krause, Kroll, Kuhlmann, Kuni, Lill, Liß, Löffler, Lohoff, Maier, Maisch, Mennel, Moll, Moosdorf, Müller, Mutters, Neubauer, Oertel, Radsak, Remschmidt, Renz, Röhm, Rosenow, Rothmund, Schäfer, Schnabel, Seitz, Sommer, Steiniger, Stief, Stiletto, Siller, Suske, Vogelmeier, Voigt, Wagner, Waldegger, Weihe, Werner, Westermann, Wulf.



## Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Tatjana Schmidt, geboren am 21.09.1982 in Heilbronn am Neckar, ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel *Analyse der statischen und dynamischen MRT zur Optimierung der diagnostischen Leistungsfähigkeit bei Muskeldystrophie vom Typ Duchenne* in der Klinik für Strahlendiagnostik unter Leitung von Prof. Dr. Dr. J. T. Heverhagen ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Die Ergebnisse wurden unter dem Titel „Prospective Analysis of MRI Parameters to Estimate Muscle Function in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy“ bei der Zeitschrift "Neuromuscular Disorders " zur Publikation eingereicht.

---

**Ort, Datum**

---

**Unterschrift**

# Lebenslauf

## Persönliche Daten

Name	Tatjana Schmidt
Geburtsdatum und -ort	21. September 1982 in Heilbronn am Neckar
Adresse	Weidenhäuserstrasse 36 35037 Marburg
Telefon	06421/939833
Email	tatjana.schmidt@gmx.net

## Schulbildung

1989 – 1991	Grundschule Silcher Heilbronn am Neckar
1991 – 1993	Grundschule Fritz-Ullrich Heilbronn am Neckar
1993 – 2002	Mönchsee-Gymnasium Heilbronn am Neckar
25.06.2002	Allgemeine Hochschulreife

## Hochschulausbildung

2002 – 2009	Studium der Humanmedizin an der Philipps-Universität Marburg
16.09.2004	Ärztliche Vorprüfung
2007 – 2008	Praktisches Jahr
2009	Staatsexamen und Approbation als Ärztin

### **Praktika**

10.03. - 12.04.2005	Famulatur in der Abteilung für Pädiatrie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf
30.09. – 31.10.2005	Famulatur in der Notaufnahme Innere Medizin der Universität Francisco Marroquin in Guatemala
05.07. – 04.08.2006	Famulatur in der Praxis für Allgemeinmedizin Dr. med. Karlheinz Schlitzkus in Heilbronn am Neckar
01.03. – 31.03.2007	Famulatur in der Abteilung für Innere Medizin des Universitätsklinikums Guadalajara, Madrid
20.08. – 07.12.2007	Praktisches Jahr in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin am Universitätsklinikum Marburg
10.12.2007 – 28.03.2008	Praktisches Jahr in der Klinik für Innere Medizin am Universitätsklinikum Marburg
31.03. – 20.07.2008	Praktisches Jahr in der Klinik für Chirurgie im Hospital Naval in Buenos Aires